

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1976 - N° 356

**LES CANCERS BRONCHIOLO-ALVÉOLAIRES
ET LEUR ÉVOLUTION APRÈS EXÉRÈSE**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 29 Septembre 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Albin LAURENT

né le 29 Mars 1949

à VILLEFRANCHE-SUR-SAONE

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1976 - N° 356

**LES CANCERS BRONCHIOLO-ALVÉOLAIRES
ET LEUR ÉVOLUTION APRÈS EXÉRÈSE**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 29 Septembre 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Albin LAURENT

né le 29 Mars 1949

à VILLEFRANCHE-SUR-SAONE

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON

- MÉDECINE -

U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1976 - N° 128

LES CANCERS BRONCHIOLO-ALVÉOLAIRES
ET LEUR ÉVOLUTION APRÈS EXÉRÈSE



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 24 Septembre 1978
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Alain LAURENT

né le 29 Mars 1953

A VILLEFRANCHE-SUR-SAÔNE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président : Monsieur le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Monsieur le Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : Monsieur P. PONCET, Maître-assistant

Troisième Vice-Président : Monsieur H. BONNET, Etudiant

Secrétaire Général de l'Université : Monsieur J. RAMBAUD, administrateur civil.

Unités d'Enseignement et de Recherche (U.E.R.) :

U.E.R. de Médecine GRANGE-BLANCHE : Mr le Docteur B. SALLE, Maître de Conférences

U.E.R. de Médecine ALÉXIS-CARREL : Mr le Professeur C. GIROD

U.E.R. de Médecine LYON-NORD : Mr le Professeur J.P. GARIN

U.E.R. de Médecine SUD-OUEST : Mr le Professeur J.M. ROBERT

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques : Mr le Professeur L. ODDOUX

U.E.R. des Techniques de Réadaptation : Mr A. MORGON, Maître de Conférences

U.E.R. de Biologie Humaine : Mr le Professeur J.C. CZYBA

U.E.R. d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur d'E.P.S.

U.E.R. des Sciences Odontologiques : Mr le Docteur R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques : Mr le Professeur H. BUCHWALTER

U.E.R. de Physique : Mr le Professeur R. UZAN

U.E.R. de Chimie et Biochimie : Mr le Professeur J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature : Mr le Professeur J. BRUN

U.E.R. des Sciences Physiologiques : Mr R. FONTANGES, Maître de Conférences

U.E.R. de Physique Nucléaire : Mr le Professeur A. SARAZIN

U.E.R. de Mécanique : Mr le Professeur J. MATHIEU

Observatoire de Lyon : Mr le Professeur J.H. BIGAY

I.U.T. 1 : Mr le Professeur B. POUYET

I.U.T. 2 : Mr J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : Monsieur le Professeur J. BRUN

Assesseurs : Monsieur le Professeur J. FEROLDI
Monsieur le Professeur Agrégé M. PERRIN-FAYOLLE
Monsieur le Professeur Agrégé J.P. BERNARD

A MES PARENTS

A MA SOEUR

A MON BEAU-FRERE

A MA FAMILLE

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

A MES AMIS

Nous les remercions de leur aide précieuse tout au long de nos études.

Qu'ils soient assurés de notre profonde affection.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. BRUN

Nous sommes sensible à l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre Jury de thèse.

Nous souhaitons que ce travail réponde à ce qu'il attendait de nous.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur J. FEROLDI

Nous avons été accueilli avec chaleur dans son laboratoire, et si nous avons tenté d'abuser de sa patience, qu'il soit assuré que nous sommes particulièrement sensible à sa présence dans notre Jury.

Monsieur le Professeur Agrégé M. PERRIN-FAYOLLE

Nous le remercions vivement d'avoir bien voulu juger cette thèse qu'il nous a inspirée, et nous lui sommes reconnaissant de la confiance qu'il a placée en nous pour sa réalisation.

Monsieur le Professeur Agrégé J.P. BERNARD

Au travers de brèves rencontres, nous avons été touché par sa gentillesse et sa simplicité.

Nous sommes fiers de lui faire juger notre thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. MAGNIN

Mes prédécesseurs dans son service ont été fascinés par sa culture, sa puissance de travail, sa gentillesse.

Il faudrait ajouter une disponibilité toujours entière et une patience inépuisable.

Pour notre part, nous avons trouvé en lui bien plus qu'un Patron et nous resterons très attaché à sa personne.

Nous espérons servir avec la même ardeur cette profession que nous avons choisi.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. FORESTIER

Nous nous souviendrons toujours de son accueil, empreint de la chaleur des méridionaux, lorsque notre stage interné nous conduisit à Hauteville.

Nous avons été sécurisé, choyé même, tout au long de notre séjour et nous espérons conserver toujours l'estime de celui qui nous a considéré un peu comme son fils.

A MADAME LE DOCTEUR A.M. DUPUIS

Grâce à sa joie de vivre, son entrain qu'elle communique à tous ceux qui l'entourent, nous avons trouvé grand plaisir à travailler à ses côtés.

Nous la remercions pour le soutien qu'elle nous a sans cesse apporté.

Qu'elle trouve ici le témoignage de notre profond attachement.

A MONSIEUR R. FUMEX

Directeur du Centre Interdépartemental à Hauteville

Par sa gentillesse, ses conseils, il s'est attaché à rendre très agréable notre séjour dans son établissement.

Nous le remercions vivement de sa sollicitude et, malgré notre départ, nous espérons garder toujours sa sympathie.

A tout ceux qui ont collaboré étroitement à la réalisation de ce travail.

*QU'ILS SOIENT ASSURES DE NOTRE AMITIE ET DE NOTRE PROFONDE
GRATITUDE.*

INTRODUCTION

L'origine de ce travail est une observation, recueillie par le Professeur Agrégé PERRIN-FAYOLLE, qui, par son caractère rare et original, devient le motif d'un nouvel examen d'une variété de cancers pulmonaires qui, depuis quelques années, reçoit presque unanimement l'étiquette de "carcinome bronchiolo-alvéolaire".

- L'homme atteint était jeune 47 ans,
- Le carcinome atteignait d'une façon homogène et totale la pyramide basale du lobe inférieur droit.
- L'examen du lobe enlevé par une opération simple, confirme les caractères cytologiques typiques des carcinomes bronchiolo-alvéolaires :

La lésion caractéristique est représentée par le revêtement des septa inter-alvéolaires par des cellules cylindriques qui ont un cytoplasme clair, finement granuleux, de teinte pâle, un noyau arrondi vésiculeux, relativement petit. La sécrétion muqueuse est fréquente, la présence de cils moins habituelle. Ces cellules vont se disposer en une couche et revêtir la paroi alvéolaire qui est conservée, non épaissie. Parfois, elles peuvent se disposer en plusieurs couches ou remplir l'alvéole. La présence de petites houppes ou touffes de cellules caractéristiques, à distance du foyer principal, en parenchyme aéré sain, est très souvent rencontrée : c'est un argument important pour admettre le diagnostic.

- L'examen chimique d'un abondant liquide obtenu par l'essorage du lobe, montre qu'il s'agit d'un exsudat extrêmement riche en phospholipides.
- L'évolution, moins de quatre mois après l'exérèse lobaire, a été marquée par une dissémination à forme bronchopneumonique du processus carcinomateux, dans le poumon controlatéral et dans les lobes droits restants.

Cette forme clinique à topographie initiale peu commune, se place ainsi entre les formes d'emblée ou rapidement multinodulaires et celles où la tumeur paraît, pendant un certains temps, unique et stable. Les composants tumoraux, par leurs éléments cellulaires et par leur disposition architecturale, sont cependant apparemment les mêmes, et pourtant, dans la première des éventualités, la dissémination est souvent si rapide qu'elle évoque une pathologie infectieuse alors que dans la seconde, se situent les résultats les plus durables des interventions chirurgicales pour cancer pulmonaire.

Cette apparente inaptitude de l'histologie à présumer de l'avenir nous a amené à reprendre cinq ans après les quatre questions que C. SORS et ses collaborateurs posaient dans leur brillant article des *Annales de Médecine Interne* (1970, 121, N° 2, pp. 163-179).

- S'agit-il ou non d'un cancer ?
- S'agit-il d'une carcinomatose primitive ou secondaire ?
- S'agit-il d'un cancer uni ou multicentrique ?
- S'agit-il d'un cancer alvéolaire ou bronchiolaire ?

Nous avons tenté d'y répondre dans les différents chapitres en utilisant les examens de seize pièces d'exérèse réalisées au Centre Interdépartemental à Hauteville Par Félix MAGNIN, confrontées à l'évolution des sujets qui les portaient et en prenant appui sur les différentes études concernant cette affection et publiées depuis cette époque.

En plus de nombreuses observations nouvelles qui ont enrichi les paragraphes cliniques et les répartitions statistiques entre formes quiescentes et formes diffusantes, il nous a semblé que deux espèces de documents avaient un grand intérêt :

- ceux expérimentaux qui concernent l'évolution et le comportement biochimique des adénomatoses malignes induites chez la souris par l'uréthane et le chlorphentermine.
- ceux surtout qu'apporte l'étude ultra-structurale des tumeurs alvéolaires humaines par le microscope électrique, en corrélation avec les connaissances nouvelles sur le pneumocyte granuleux et les cellules de CLARA.

Bien avant de conclure, il nous faut déjà dire que ces exercices studieux si passionnants qu'ils aient pu être pour le pneumologue, n'ont pas apporté la lumière. Aucun élément déterminant ne nous est apparu qui puisse nous donner le confort d'un pronostic vraiment favorable. Statistiquement, l'exérèse d'une tumeur bronchiolo-alvéolaire ronde isolée, périphérique, a un pourcentage élevé de succès à plus de cinq ans. Mais pourquoi certaines récidives et pourquoi certaines métastases précoces ou lointaines ? Car finalement le souci des médecins et du chirurgien avec qui nous avons collaboré, était bien de savoir si l'acte chirurgical était justifié et quelles étaient ses limites.

Les considérations qui ont nourri l'introduction nous amènent à proposer quatre chapitres :

- I — ETUDE CLINIQUE ET ANATOMIQUE D'UN CANCER BRONCHIOLO—ALVEOLAIRE A FORME LOBAIRE MASSIVE AVEC HYPERSECRETION DE SURFACTANT.**
- II — ETUDE COMPARATIVE DE L'EVOLUTION ET DES FORMES ANATOMO—CLINIQUES DE DOUZE CAS DE CANCERS BRONCHIOLO—ALVEOLAIRES TRAITES PAR EXERESE CHIRURGICALE.**
- III — ESSAI D'APPRECIATION HISTOLOGIQUE DE LA NATURE, DE L'ORIGINE ET DU COMPORTEMENT DES REVETEMENTS ALVEOLAIRES MALINS.**
- IV — ESSAI D'APPRECIATION CLINIQUE DU PRONOSTIC ET JUSTIFICATION DES INDICATIONS OPERATOIRES.**



CHAPITRE I

ETUDE CLINIQUE ET ANATOMIQUE D'UN CANCER BRONCHIOLO-ALVEOLAIRE A FORME LOBAIRE MASSIVE AVEC HYPER-SECRETION DE SURFACTANT

L'observation qui a été le motif de cette thèse, n'a pas beaucoup d'exemple comparable dans la littérature. En effet, dans une étude récente de LUDINGTON et Collaborateurs, (Chest, 1972, 61, 622-628), qui fait état de 41 cas personnels et de près de 400 cas examinés dans la littérature des Etats-Unis, il n'y a que quelques cas exceptionnels qui ont une forme pneumonique initiale sans accompagnement de nodules plus ou moins disséminés autour de la masse principale. Dans quelques autres cas, il y avait un aspect de pneumonie massive mais qui était en partie provoquée par des épanchements pleuraux et dans un cas par un pneumothorax. (5 cas dans l'article de LUDINGTON). Par ailleurs nous n'avons trouvé dans aucune des observations que nous avons pu lire, une telle abondance sécrétoire de la tumeur ; c'est pour cette raison que nous avons séparé ce cas des autres formes plus communes de cancer bronchiolo-alvéolaire.

* Observation n° 1 : GUL.. Antoine né le 4.06.1928

Sujet de 47 ans, aux antécédents pleuro-pulmonaires importants, puisqu'à 10 ans, il fait une pleurésie gauche, à 18 ans une congestion pulmonaire prolongée et à 19 ans une bronchite aiguë dont les séquelles n'ont jamais disparues.

Tabagisme important, 35 cigarettes par jour.

En octobre 1974, nouvel épisode de bronchite aiguë, avec une image pulmonaire pratiquement normale, hormis une légère majoration de la trame de la région sous-hilaire droite.

Puis en décembre, apparition d'une douleur de la base pulmonaire droite avec grand frisson nocturne et expectorations hémoptoïques pendant trois jours, en somme de type pneumonique. Cet épisode régresse sous antibiothérapie banale, mais l'état général du patient reste médiocre avec apparition, en mai 1975, d'une dyspnée d'effort et bientôt permanente, accompagnée d'expectorations blanchâtres, abondantes, surtout nocturnes.

Le sujet accuse une baisse de poids de 6 Kgs en deux mois. Devant cet état, consultation, puis hospitalisation à l'hôpital Sainte-Eugénie le 27.06.1975 dans le service du Professeur agrégé PERRIN-FAYOLLE.

Les clichés radiographiques d'entrée montrent un foyer infiltratif étendu pluri-segmentaire basal droit qui évoque l'évolution des lésions vers la chronicité.

La fibroscopie ne montre pas de lésions inquiétantes, mais seulement une hypersécrétion muqueuse très importante, et, un traitement anti-infectieux d'épreuve est mis en route.

Malheureusement, on comprend, au début du mois de juillet, pourquoi l'antibiothérapie établie reste sans effet puisque la CYTOLOGIE des expectorations, pratiquée à deux reprises, montre la présence de nombreux amas de cellules malignes de type bronchiolo-alvéolaire. Cette tumeur reste, pour l'instant, localisée sur une partie de la pyramide basale.

On note que ces lésions sont hypersécrétantes, avec une bronchorrhée matinale importante. La mesure des gaz du sang, pratiquée le 1.07.1975, montre une hypoxie importante avec faible hypocapnie et alcalose non compensée :

pH : 7,46 pCO₂ : 34 mmHg pO₂ : 55 mmHg SaO₂ 86

Bien que l'exploration ventilatoire ne soit pas excellente :

CV : 2980 VEMS : 2300 VEMS/CV : 77 %

et qu'elle montre un syndrome restrictif relativement important, l'indication chirurgicale est formelle, d'autant qu'on a déjà attendu six mois avant de faire la preuve de la nature de l'affection.

Le 9.07.1975, LOBECTOMIE INFÉRIEURE DROITE :

"Les temps pariétaux sont inquiétants, car le sang reste très noir, malgré la ventilation en oxygène presque pur. On pense utile de perfuser 80 mg de Solumédrol pour essayer de limiter l'hypersécrétion bronchique.

A l'ouverture du thorax, un peu de liquide dans une plèvre épaissie. Libération des membranes assez vasculaires qui fixent le lobe supérieur en haut et en arrière.

Le lobe inférieur est énorme et pesant, et pratiquement toute la pyramide basale est envahie par un processus inhabituel : infiltration succulente qui reste sous tension, sans modification à l'expiration.

Les temps vasculaires de la lobectomie seront un peu délicats en raison de la fragilité des artères qui sont entourées de gros ganglions noirs.

Les derniers temps de l'exérèse ont nécessité des aspirations multiples en raison de l'envahissement bronchique par les sécrétions muco-spumeuses.

Au réveil, on fera encore plusieurs aspirations et on ajoute 40 mg de Solumédrol.

Examen de la pièce : *Lobe inférieur volumineux, extrêmement lourd. Il reste fixé sur sa base solide et ne s'affaisse absolument pas malgré la béance des bronches*

La masse qui occupe toute la pyramide basale est de consistance rénitente et sa manipulation amène l'issue d'une grande quantité de sérosité.

A la coupe, l'aspect évoque celui de certains myomes utérins en dégénérescence vasculaire. Le processus tumoral a des limites un peu plus nettes qu'on ne le pensait du côté du Fowler qui ne paraît pas envahi

Quant aux bronches principales, elles sont libres mais les collatérales sont rapidement oblitérées par le processus tumoral."

COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE DU 15 juillet 1975 : (Professeur FEROLDI) :

Nature du prélèvement : Tumeur pulmonaire : parenchyme et ganglion.

1) *"Tumeur pulmonaire : Prélèvement pulmonaire diffusément infiltré par un adénocarcinome alvéolaire formé de cellules cylindriques tapissant régulièrement les parois alvéolaires. Il s'agit d'une adénomatose maligne.*

2) *Le ganglion lymphatique est anthracosique. Il n'est pas envahi par la tumeur".*

● *Les suites ont été simples.*

En plus, l'essorage de la pièce opératoire a mis en évidence la présence d'une grande quantité de liquide séro-muqueux dont l'examen biologique a montré la très forte teneur en phospholipides : 18 g 95 par litre.

Un traitement au cyclophosphamide est immédiatement entrepris. Les gaz du sang du 6.08.1975 montrent une ascension de la PO_2 :

pH : 7,47 pCO_2 : 27 pO_2 : 70 SaO_2 : 95,20

Le patient quitte le service chirurgical le 28.07.1975, avec un état pulmonaire satisfaisant, hormis une importante ascension de la coupole diaphragmatique droite.

A son retour à l'hôpital Sainte Eugénie, une nouvelle CYTOLOGIE des expectorations, pratiquées le 8.08.1975, montre de nombreux placards de cellules malignes de type bronchiolo-alvéolaire, noyaux très nucléolés et pâles ; cyto-pronostic péjoratif.

Deux mois plus tard, le patient est réhospitalisé à l'hôpital Sainte Eugénie avec une bilatéralisation de son cancer bronchiolo-alvéolaire sous la forme d'amas nodulaires plus ou moins volumineux, disséminés dans le poumon gauche et surtout dans la région péri-hilaire.

A la période pré-terminale les clichés thoraciques montrent du côté gauche d'énormes masses confluentes, de gros nodules qui ne laissent que très peu de partie claire dans le poumon. Du côté Droit, les lobes restants sont envahis par d'innombrables nodules de taille importante et de contours irréguliers.

★ *Cette observation est donc très particulière puisqu'elle concerne un sujet relativement jeune aux antécédents bronchitiques anciens, chargés et aggravés par un tabagisme important.*

Le début a été de type pneumonique hautement fébrile avec constitution assez rapide d'une opacité étendue et homogène de la base droite.

D'emblée, les caractères de l'expectoration ont été surprenants, avec émission d'une quantité considérable de liquide muco-spumeux, opalescent quelquefois, et plus abondant la nuit. L'abondance de cette sécrétion était telle, qu'elle déterminait une hypoxie grave (PO_2 : 55 mmHg) qui a disparu après l'ablation du lobe sécrétant.

Enfin, contrairement à ce qu'on observe dans les formes localisées, la CYTOLOGIE de l'expectoration était riche en amas de cellules malignes.

Du point de vue anatomique, la forme massive homogène de la tumeur, qui occupait toute la pyramide basale, est exceptionnelle.

Exceptionnelle encore, mais d'un remarquable intérêt carcinologique, est le caractère chimique du liquide extrait qui, contenant 18,95 g. par litre de phospholipides a tous les caractères du surfactant.

L'évolution enfin, a montré le caractère extrêmement prolifératif de cette tumeur. Dans les semaines qui ont suivi l'intervention, la CYTOLOGIE des sécrétion bronchiques continuait à montrer de nombreuses concentrations de cellules malignes et trois mois après, la dissémination nodulaire de la tumeur au poumon opposé était radiologiquement évidente.





Figure N° 1 : Cliché du 7.7.1975 (obs. n° 1 GUI... A)
Foyer infiltratif étendu pluri-segmentaire
basal droit.

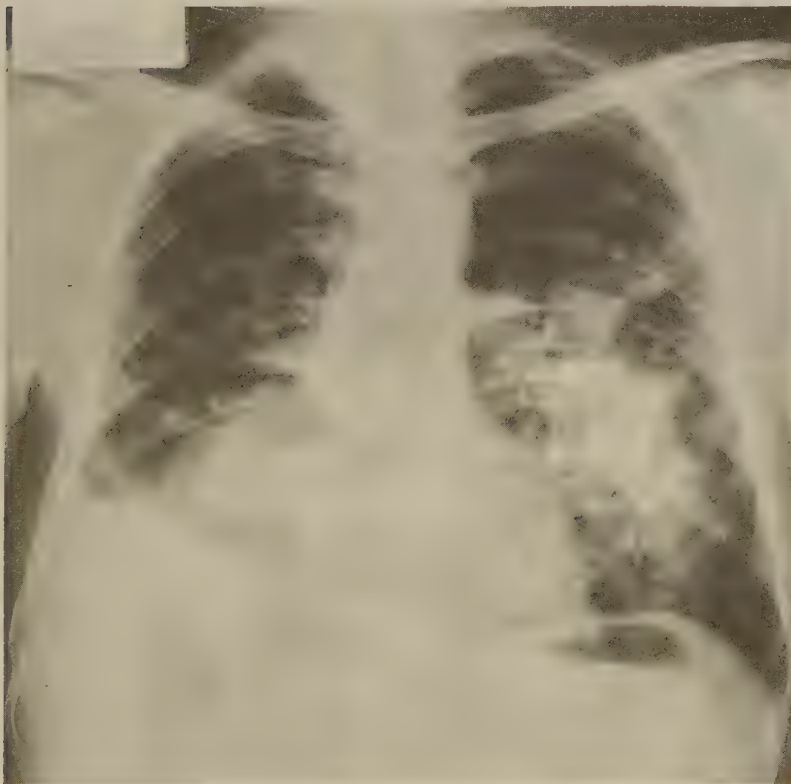


Figure N° 2 : Cliché du 10.12.1975 (obs. n° 1 GUI... A)
- du côté gauche : énormes masses, confluentes,
de gros nodules ne laissant que très peu de
partie claire dans le poumon
- du côté droit : innombrables nodules de taille
importante et de contours irréguliers.

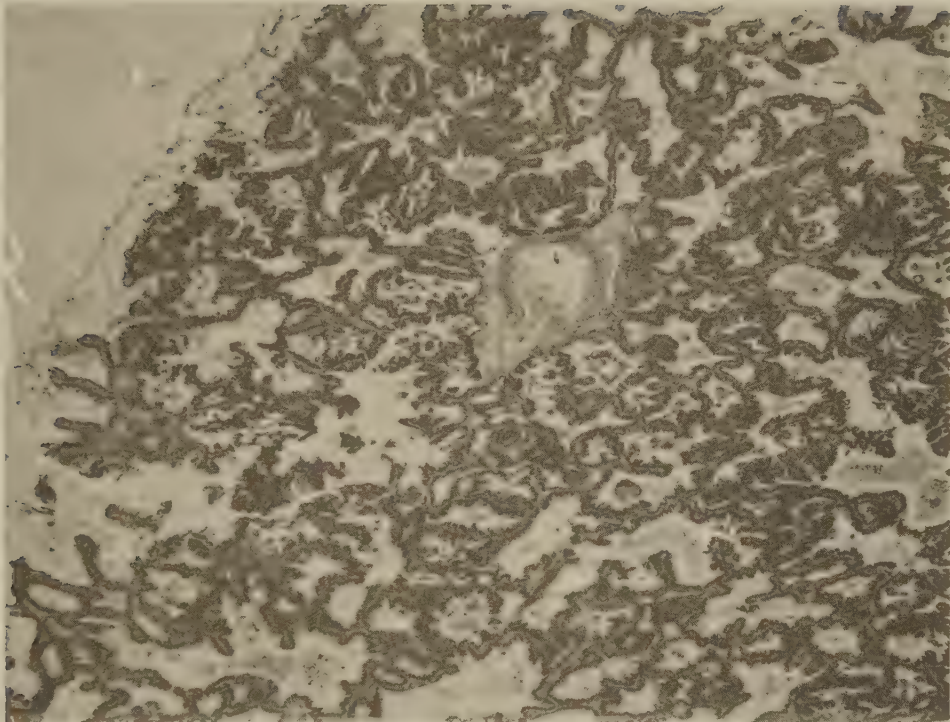


Figure N° 3 : (obs. n° 1 GUI... A) Coupe n° JF/1583
Adénocarcinome alvéolaire de type papillaire
formé de cellules cylindriques tapissant
régulièrement les parois alvéolaires.

CHAPITRE II

ETUDE COMPARATIVE DE L'EVOLUTION ET DES FORMES ANATOMO-CLINIQUES DE 15 CAS DE CANCERS BRONCHIOLO-ALVEOLAIRES TRAITES PAR EXERESE CHIRURGICALE

Ce chapitre comporte des formes beaucoup plus habituelles. Elles ont toutes, malgré leur diversité, un caractère commun, c'est qu'elles étaient suffisamment localisées puisqu'il n'y a pas eu dans cette série de pneumonectomie, en dehors d'une pneumonectomie secondaire à une lobectomie.

(Obs. n° 7, DEL... Raymond).

Dans aucun cas, il ne s'agissait donc de formes ayant des caractères de dissémination perceptible sur des radiographies et des tomographies répétées à plusieurs reprises.

Nous avons classé ces observations en plusieurs catégories :

- Celles où la lésion se présentait comme un foyer rond homogène plus ou moins périphérique mais de taille variable.
- Celles où l'image radiologique initiale était beaucoup plus difficile à définir et ne se présentait pas comme un foyer rond.
- Enfin des formes où l'apparence d'un foyer rond était comparable à celles du premier paragraphe mais dont les antécédents ou l'évolution rendait beaucoup plus probable l'hypothèse d'une métastase d'un cancer viscéral, et où l'histologie avait des analogies certaines avec le cancer bronchiolo-alvéolaire.

1) FORMES A FOYER ROND HOMOGENE PLUS OU MOINS PERIPHERIQUE MAIS DE TAILLE VARIABLE.

Nous les avons subdivisées en deux sous-groupes :

A — Celles où le foyer rond homogène était de taille petite ou moyenne (moins de 4 cm de diamètre) et le temps de doublement de longue durée ou inappréciable.

B — Celles où, au contraire, il s'agissait de masses beaucoup plus volumineuses ayant augmenté leur volume dans des délais assez courts.

Nous avons, par principe, classé ces observations d'après la date où l'exérèse chirurgicale avait été pratiquée.

A – Formes à foyer rond homogène de taille petite ou moyenne (moins de 4 cm de diamètre) et à temps de doublement de longue durée ou inappréciable.

*** Observation n° 2 : PIK... Wladislas né le 13.01.1913**

Découverte par examen systématique, chez un sujet de 47 ans, en excellente santé apparente, d'une opacité arrondie juxta-hilaire gauche, le 7.12.1960.

Le 22.12.1960, le patient est hospitalisé à l'hôpital Sainte-Eugénie dans le Service du Professeur BRUN.

Une bronchoscopie montre un petit angiome sur la caréna et au niveau de l'orifice de la bronche lobaire souche gauche. Bonne mobilité bronchique. Les bacilloscopies sont régulièrement négatives.

Après deux ans de traitement antibacillaire sans résultat radiologique, on décide une exploration chirurgicale.

Le 20 février 1961, LOBECTOMIE INFÉRIEURE GAUCHE : plèvre entièrement libre. La masse ronde ne présente aucun caractère externe qui puisse l'identifier. Par contre, le hile est tout à fait libre, contenant seulement quelques ganglions empoussiérés qui n'évoquent pas la tuberculose. On pense plus sage, dans ces conditions, de pratiquer la lobectomie.

Lobectomie inférieure gauche sans difficulté :

Pleuralisation d'un moignon bronchique d'aspect sain, au moyen d'un lambeau prélevé sur la paroi postérieure.

Un examen soigneux du médiastin, sur toute sa hauteur, et du hile lobaire supérieur, ne rencontre pas d'adénopathie suspecte.

Examen de la pièce : à la coupe, il s'agit d'un noyau rond de la taille d'un petit marron dont la consistance évoque la tumeur, plutôt que la tuberculose.

COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE du 27 février 1961 (professeur FEROLDI)

"Bronches et ganglions :

1) Fragment de tumeur : le fragment examiné est effectivement le siège d'un processus néoplasique de structure alvéolaire, présentant la morphologie d'une épithéliomatose alvéolaire diffuse. Les cellules sont cylindriques mais non mucicarminophiles aux techniques courantes. et rien ne permet de dire s'il s'agit d'une tumeur primitive ou d'une métastase.

2) La bronche en amont de la suture est à peu près normale. La péribronche contient un ganglion lymphatique anthracosique.

3) Le ganglion pédiculaire : présente des signes d'anthracose, et en une zone très limitée un aspect qui évoque une métastase, mais dont l'interprétation demeure douteuse, étant donné la présence d'anthracose dans les cellules".

● *Les suites opératoires sont simples et l'examen radio-clinique très satisfaisant.*

Des nouvelles rassurantes de ce sujet nous sont parvenues en novembre 1975 : son état général est satisfaisant et, hormis quelques douleurs du côté opéré et un peu d'essoufflement, il est en bonne forme.

★ En somme, sujet adulte de 47 ans chez qui l'examen systématique découvre une image ronde isolée asymptomatique du lobe inférieur gauche.

L'examen histologique montre un carcinome bronchiolo-alvéolaire typique. 15 ans après la découverte radiologique, le sujet ne présente aucun indice de récurrence ou de métastase.

* Observation n° 3 : BOU... Elisabeth née le 9.09.1905

Femme de 56 ans, obèse, à l'enfance délicate puisque, dans toutes ses maladies de l'époque, on note une pneumonie à 3 mois et une fièvre typhoïde à 12 ans.

De plus, on reste sans notion d'un B.C.G., ni de cuti-réaction.

Depuis février 1961, la patiente se sent fatiguée et, en mars, la visite systématique des Donneurs de sang, découvre un infiltrat du sommet droit.

Les recherches du BK, restent toujours négative.

Un traitement antibacillaire est cependant mis en œuvre jusqu'à son entrée au sanatorium en Août 1961.

Le bilan radiologique montre qu'il s'agit d'une opacité dense et arrondie, plus homogène qu'initialement.

Les examens bactériologiques sont toujours négatifs. La poursuite du traitement n'apporte aucune amélioration de l'image et fait discuter l'opportunité d'une exérèse, mais l'état fonctionnel pulmonaire d'emphysème fût surseoir l'intervention. Ce n'est qu'après une amélioration discrète de la fonction respiratoire que l'intervention est pratiquée.

Le 27 février 1962 : LOBECTOMIE SUPERIEURE DROITE :

Plèvre libre au-dessous de la scissure horizontale, symphysée au-dessus.

L'examen du poumon collabé montre que les lésions sont au centre du lobe supérieur. On pense un instant pouvoir réaliser une apico-postérieure, mais les prolongements granuleux qui atteignent les limites du segment antérieur conseillent de faire plus large.

Le lobe moyen et le lobe inférieur sont indemnes et volumineux. Lobectomie supérieure droite sans difficulté

Pleuralisation d'un moignon bronchique correct au moyen d'un lambeau prélevé sur la paroi postérieure.

Examen de la pièce : Lobe supérieur assez volumineux, légèrement anthracosique.

La lésion est centrale : c'est une masse ronde et dure qui, à la coupe, évoque soit le tuberculome caséo-anthracosique, soit la tumeur bronchiolo-alvéolaire.

COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE du 6 mars 1962 : (Professeur FEROLDI)

Nature de l'examen : tissu tumoral

“Les fragments examinés sont effectivement diffusément envahis par une épithéliomatose alvéolaire diffuse. Les cellules épithéliales cubiques ou cylindriques tapissent le revêtement alvéolaire et forment à l'intérieur des alvéoles de petites végétations papillaires. Aucun élément ne permet de dire qu'il s'agit d'une métastase.”

● *Les suites opératoires sont simples et, six mois après, l'image radiologique normale.*

Quatre ans après l'intervention, la patiente se portait bien et les clichés pulmonaires étaient satisfaisants ; mais depuis un changement d'adresse, d'autres nouvelles n'ont pu être obtenues.

★ *En somme, femme de 56 ans, de santé un peu chancelante, chez qui les examens de routine font découvrir une masse arrondie du lobe supérieur droit.*

Etant donné le contexte de l'époque, elle est étiquetée tuberculome et traitée par les antibiotiques pendant un an.

La lobectomie enlève une tumeur ronde centrale qui est un cancer bronchiolo-alvéolaire typique.

Suites simples ; 5 ans après la découverte de la tumeur, cette femme était en bonne santé sans indice de récurrence ou de métastase.

* **Observation n°4 : PFT... Marie Pauline née le 10.05.1913**

Femme de 53 ans présentant, depuis 10 ans, un syndrome lombalgique chronique et, parallèlement, un syndrome hypochondriaque majeur. En août 1966, découverte, par son Médecin traitant, d'une image pulmonaire para-médiastinale supérieure gauche.

La patiente est alors adressée au Professeur BRUN et entre à Sainte-Eugénie le 8 septembre 1966.

Le traitement antituberculeux d'épreuve est bref en raison de l'hostilité de la malade. Les cultures de BK sont d'ailleurs régulièrement négatives. Devant cette masse arrondie et le peu d'influence du traitement antibiotique, l'exploration chirurgicale est décidée.

Le 1 décembre 1966 : LOBECTOMIE SUPERIEURE GAUCHE :

Plèvre entièrement libre. La masse est vue au sommet du lobe supérieur où elle apparaît blanchâtre sous la plèvre. Elle est dure et de la taille d'une mandarine. Il existe, dans le pédicule, quelques ganglions anthracosiques sans caractère particulier. Le lobe inférieur, le médiastin, paraissent indemnes.

Lobectomie supérieure sans difficulté, malgré la brièveté et la largeur des artères apico-antérieures. Pleuralisation d'un moignon bronchique étroit et mince au moyen d'un lambeau prélevé sur une aorte grosse et dure.

Examen de la pièce : *Lobe supérieur assez volumineux, bien ventilé.*

A la coupe : la masse est ronde, absolument apicale et d'une texture tout à fait homogène, tatouée par l'antracose. Ses rapports avec les bronches ne sont pas manifestes. Elle évoque le cancer bronchioalvéolaire.

COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE du 7 décembre 1966 ; (Professeur FEROLDI)

"Poumon : Les prélèvements examinés comportent, d'une part, une tumeur pulmonaire : il s'agit d'un carcinome à forme adénomateuse intra-alvéolaire. Les cellules sont de tailles variables, elles sont volumineuses, à protoplasme clair, beaucoup sont chargées de pigment d'origine sanguine.

Bronche : recoupe bronchique où s'observent des lésions inflammatoires, mais pas d'envahissement tumoral.

Ganglion : ganglion anthracosique, sans envahissement tumoral.

- *Les suites immédiates sont simples et un traitement antimitotique est commencé.*

En mai 1972, donc presque 6 ans après l'intervention, la patiente subit une biopsie de l'aile iliaque pour une tumeur étiquetée : sarcome ostéogénique.

Cette personne donnant toujours de ses nouvelles, on peut dire qu'en 1976, elle se porte encore bien et n'a pas subi de nouvelles localisations tumorales.

- ★ *Donc femme de 53 ans chez qui les examens de routine font découvrir une masse pulmonaire ronde du sommet gauche, asymptomatique.*

6 ans après l'exérèse pulmonaire, une tumeur de l'aile iliaque est réséquée avec un diagnostic que nous n'avons eu qu'indirectement et qui laisse dubitatif, "sarcome ostéogénique".

Quoiqu'il en soit 10 ans après la découverte de la tumeur réséquée il n'existe pas de récurrence pulmonaire visible.

*** Observation n° 5 : MUZ... André né le 4.05.1904**

Homme de 62 ans, longtemps gros fumeur, assez gros mangeur et buveur, mais s'étant soumis à un régime modéré en raison de la découverte d'une importante hypertension artérielle deux ans auparavant. Pour le reste, bonne santé.

Découverte systématique, par la médecine du Travail en décembre 1966, d'une image ronde au 1/3 moyen du poumon gauche.

Le sujet est hospitalisé à la Clinique du Professeur BRUN le 16 décembre 1966

Il subit les examens de routine qui sont tous négatifs :

- recherche de BK négative à l'examen direct et à la culture,
- CYTOLOGIE bronchique négative,
- scintigraphie n'apportant pas d'éléments particulier, ni sur la fixation de l'iode, ni sur les anomalies de la circulation pulmonaire. L'exploration chirurgicale est décidée.

Le 20 février 1967 : LOBECTOMIE SUPERIEURE GAUCHE :

“Gros poumon empoussiéré montrant, à sa surface, quelques réseaux lymphatiques et quelques micro-nodules blanchâtres évoquant la silicose plus qu'une diffusion néoplasique. A la palpation, la masse est dans lingula, sans limite bien nette, assez molle, ridant à son contact la périphérie pulmonaire. L'examen du lobe inférieur ne montre aucune lésion.

L'examen du Médiastin fait trouver des ganglions très anthrascosiques qui, eux aussi, évoquent davantage l'empoussièrément que le néoplasme. Lobectomie supérieure délicate en raison de la taille de l'artère pulmonaire et de ses branches qui sont largement le double de ce qu'on voit pour des hommes de même taille. De plus, un ganglion noir et très dur unit l'artère apicale à la bronche.

Suture d'un moignon bronchique d'apparence normale et pleuralisation au moyen de la plèvre aortique.

Examen de la pièce : Lobe supérieur volumineux, un peu empoussiéré. A la coupe, tumeur mollassse, très périphérique, de la taille d'un œuf de pigeon. Elle semble édiflée autour d'une bronche et arrive jusqu'à la périphérie pulmonaire.”

COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE du 1^{er} mars 1967 (Professeur FEROLDI)

Nature du prélèvement : Poumon et ganglion.

1) “Poumon : le prélèvement est diffusément envahi par un adénocarcinome de structure cylindrique qui tapisse régulièrement les alvéoles. Il existe un énorme remaniement fibreux et une anthracose importante.

2) Ganglion : le ganglion lymphatique est largement envahi par la tumeur. Sans qu'on puisse l'affirmer formellement, la tumeur évoque autant une métastase qu'un cancer primitif.”

● *Suites très simples et, pendant les quatre ans et demi qui suivent l'intervention, le sujet ne présente aucun trouble particulier. Mais, à cette époque, des éléments pathologiques divers se manifestent dont il n'a pas été possible de retrouver la nature exacte.*

D'après les renseignements obtenus, le sujet aurait présenté des douleurs osseuses et arthralgies diverses et, surtout, des hémorragies digestives à répétition qui auraient entraîné le décès.

★ En somme, homme de 62 ans, grand fumeur, gros mangeur et buveur, pendant longtemps hypertendu, chez qui l'examen systématique découvre une image ronde asymptomatique du 1/3 moyen du poumon gauche.

L'examen histologique montre un envahissement du type adéno-carcinome. Les ganglions hilaires sont envahis.

Pendant 4 ans, il n'y a pas eu de récurrence locale. Les causes du décès à cette date ne sont pas claires : hémorragies digestives. L'hypertension, une cirrhose, une tumeur digestive primitive peuvent être en cause.

* Observation n° 6 : GAR... Antoine né le 8.01.1902

Sujet de 66 ans, sans antécédents notables, hormis des épisodes grippaux hivernaux et une constitution assez chétive.

En septembre 1965, découverte par examen systématique d'une image ronde du sommet droit, de la taille d'une prune, pour laquelle le malade refuse tout bilan complémentaire.

Devant l'augmentation récente de l'image, le patient accepte enfin l'hospitalisation et entre dans le service du Professeur BRUN le 29 janvier 1968.

La précision du diagnostic ne fut aidée ni par la CYTOLOGIE bronchique négative, ni par la bronchoscopie. L'exploration fonctionnelle respiratoire est bonne et l'indication opératoire est formelle.

Le 20 février 1968 : LOBECTOMIE SUPERIEURE DROITE :

"Thoracotomie postéro-externe par résection de la 5^e côte. Pneumothorax complet. L'examen du poumon collabé fait percevoir une masse dure, de la taille d'une mandarine, au centre du lobe supérieur. Le parenchyme qui l'entoure est anthracosique et souflé de bulles d'emphysème.

Lobectomie supérieure droite sans difficulté.

Suture d'un moignon bronchique qui est manifestement sain et pleuralisation au moyen d'un lambeau prélevé sur la paroi postérieure. Curage soigneux de tous les ganglions visibles dans le pédicule lobaire supérieur et aussi d'un ganglion qui se trouve à la partie inférieure de la grande scissure. Ces ganglions paraissent davantage anthracosiques que tumoraux.

Examen de la pièce : Lobe supérieur assez volumineux. A la coupe : masse ronde polylobulée, établie dans le segment postérieur et débordant sur l'apical et l'antérieur.

Elle a respecté l'origine de la bronche segmentaire, postérieure qui paraît saine sur son premier centimètre, mais elle commence déjà à entourer les vaisseaux veineux et artériels du segment."

COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE du 26 février 1968 : (Professeur FEROLDI)

Nature du prélèvement : tumeur pulmonaire et ganglion.

1) Tumeur : le prélèvement est diffusément infiltré par un carcinome de structure glandulaire papillaire et massive, réalisant, par place des aspects d'épithélioma intra-alvéolaire diffus. Les cellules sont très atypiques, on y observe de très nombreuses mitoses et anomalies.



Figure N^o 4 : Cliché du 30.1.1968 (obs. n^o 6 GAR... A)

Image ronde du sommet droit, de la taille
d'une mandarine, au centre du lobe supérieur.

2) Les ganglions lymphatiques examinés sont anthracosiques avec importante hyperplasie réticulaire. Aucun d'eux ne présente d'envahissement tumoral."

• Les suites opératoires sont simples et le patient retourne à son domicile.

D'après ce que l'on a pu savoir, le sujet expectorait encore des cellules suspectes cinq mois après l'intervention, mais son avenir lointain fût assez satisfaisant, puisqu'il n'est décédé qu'en 1975 et d'une cause étrangère à son atteinte pulmonaire.

★ En somme, homme de plus de 60 ans qui présentait, sans symptômes pulmonaires, une tumeur ronde périphérique du lobe supérieur droit. L'évolution a duré au moins 10 ans sans récurrence ni métastase. Du point de vue histologique, il s'agissait d'une forme à développement réellement intra-alvéolaire, avec des images de malignité inquiétantes. Inquiétudes confirmées par une CYTOLOGIE bronchique encore suspecte 5 mois après l'intervention.

Malgré cela l'évolution a été favorable.

* Observation n° 7 : DEL... Raymond né le 9.06.1928

Sujet de 40 ans, de constitution chétive, éthylique, sans antécédent bien particulier, hormis une pleurésie droite dans l'enfance. Il est suivi régulièrement par la médecine du Travail qui lui signale une image pathologique du poumon gauche en 1965, mais sans qu'aucune suite thérapeutique ne soit donnée. Au cours d'une visite d'embauche, en octobre 1967, on retrouve cette opacité pulmonaire gauche et, malgré la négativité des bacilloscopies, le patient est envoyé en sanatorium le 5 février 1968 pour suivre un traitement antibiotique conventionnel. Les bacilloscopies, à la recherche du BK sont toujours négatives et, devant une légère augmentation de l'opacité parenchymateuse à la partie moyenne du poumon gauche, on envisage une exérèse segmentaire.

RESECTION DU SOMMET DE FOWLER GAUCHE le 2 juillet 1969

"Plèvre entièrement libre. La masse caséeuse est immédiatement visible à la partie externe et basse du sommet du Flower, à la limite de la pyramide basale. Il n'y a pas d'autre lésion perceptible. Résection facile et typique du sommet de Fowler avec une petite reprise marginale de la pyramide, une partie de la coque de tuberculose s'y étant enchâssée.

Examen de la pièce : le segment de Fowler enlevé est de petit volume. L'aspect extérieur avec la masse qui affleure la plèvre est tout à fait celui d'un tuberculome.

A la coupe : On a la grande surprise de trouver une masse nette, homogène dont le centre est resté anthracosique, mais dont la périphérie lobulée évoque tout à fait les tumeurs du type adénomatose."

COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE du 8 juillet 1969 (Professeur FEROLDI)

Nature du prélèvement: Masse pulmonaire.

"Prélèvement pulmonaire diffusément envahi par un carcinome glandulaire du type adénocarcinome alvéolaire. Les cellules sont cylindriques, elles sont faiblement sécrétantes ; certaines sont fortement acidophiles et prennent un aspect oncocytaire."

- Les suites opératoires sont simples et une thérapeutique antimitotique est mise en route. Un examen CYTOLOGIQUE des crachats était négatif le 26.09.1969. Une bronchoscopie, pratiquée le 30.12.1969, était normale. Plusieurs recherches CYTOLOGIQUES, échelonnées sur une année, ont été négatives.

Malheureusement, devant l'apparition, en août 1970, d'une opacité homogène au niveau de la pyramide basale et de la partie la plus basse du lobe supérieur, une pleuro-pneumonectomie gauche complémentaire est pratiquée le 18 septembre 1970.

PLEURO-PNEUMONECTOMIE GAUCHE le 18 septembre 1970 :

"La plèvre est libre au-dessus de ce qui fût la scissure et le poumon se laisse assez facilement décoller du diaphragme.

Par contre, on va trouver un bloc tumoral qui unit toute la pyramide basale et la partie la plus basse du lobe supérieur à la paroi thoracique et à l'aorte. Cette situation est d'autant plus dangereuse qu'on se trouve entre le 7^e et le 10^e espace, c'est-à-dire dans la zone des artères médullaires. Par contre, l'artère pulmonaire s'isole très facilement.

Finalement, après avoir lié le tronc de l'artère pulmonaire et la veine supérieure, on peut isoler, sans trop de difficultés, la veine lobaire inférieure. Après ligature de celle-ci, il sera possible de contourner le bloc tumoral, puis d'isoler la bronche souche. Enfin, la séparation entre le lobe inférieur, l'aorte et la paroi thoracique sera assez satisfaisante, malgré que l'on doive abandonner sur la paroi aortique 2 ou 3 parcelles de parenchyme, qui ne sont d'ailleurs pas forcément cancéreuses.

Suture de la bronche souche qui est de bonne qualité au ras de la carène.

Examen de la pièce : tout petit poumon, La résection du sommet de Fowler est à peu près inapparente seulement objectivée par la disparition de la grande scissure dans sa moitié supérieure. A la coupe : petite masse tumorale ovoïde très dure, en arrière du moignon de la bronche de Nelson ; il existe, par ailleurs, des indurations disséminées dans la pyramide basale et dans le sous-segment postérieur du lobe supérieur ; par contre, aucune localisation ou récurrence bronchique n'est perceptible."

COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE du 25 septembre 1970 : (Professeur FEPOLDI).

1) "Fragment de la récurrence tumorale : il s'agit d'une tumeur de même nature que celle observée en juillet 1969, c'est-à-dire d'un adénocarcinome alvéolaire : les cellules tumorales sont cylindriques, elles sont sécrétantes et prennent parfois un aspect oncocytaire avec pluristratification.

2) Fragment pulmonaire de la paroi postérieure et ganglion : ganglion présentant une histiocytose sinusale assez développée ; il n'y a pas d'envahissement par la tumeur. Le fragment de parenchyme pulmonaire porte une tumeur de même nature que la tumeur primitive."

- Les suites opératoires sont simples et l'état général s'améliore.

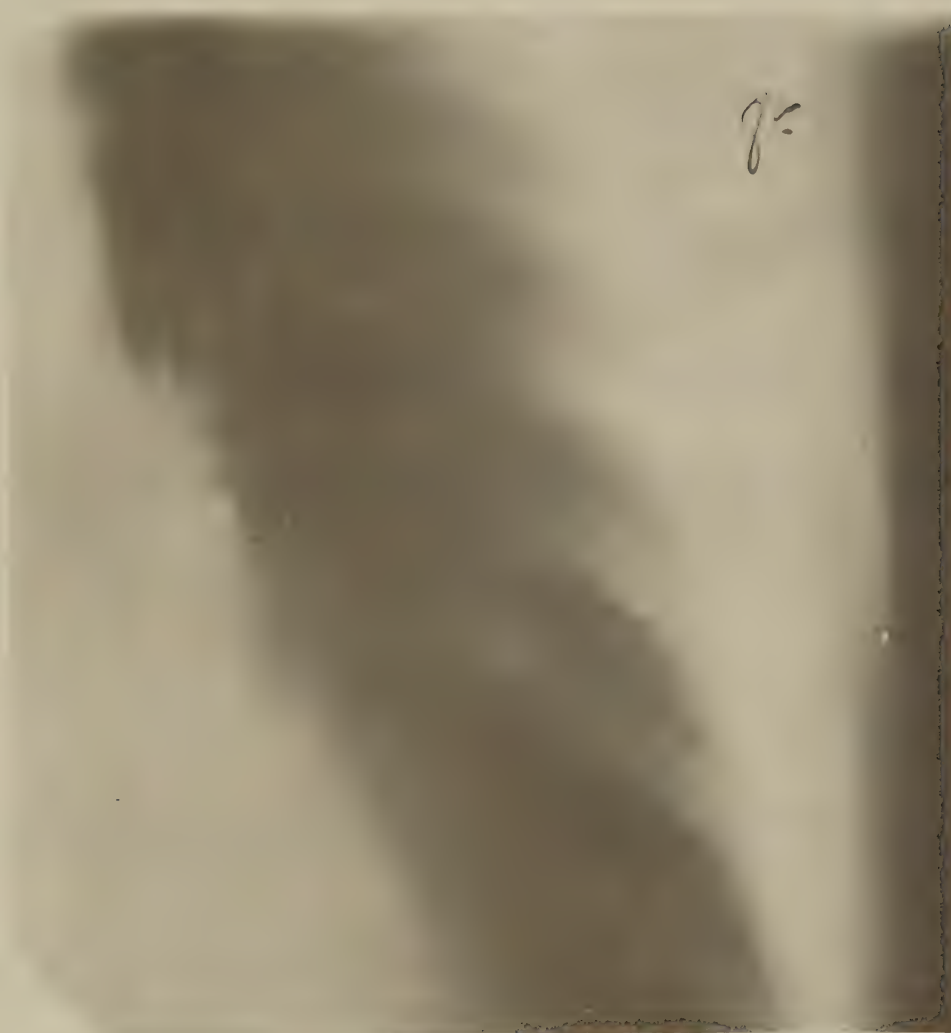


Figure N° 5 : Cliché du 20.5.1969 (obs. n° 7 DEL... R.)
Opacité ronde du sommet de Fowler de la
taille d'une cerise.

Un prélèvement du liquide pleural n'a pas montré d'éléments cellulaires malins 6 mois après l'intervention. Par contre, le malade se plaignant de névralgies intercostales, un bilan osseux montra un tassement vertébral de la vertèbre dorsale, sans doute en rapport avec une métastase à ce niveau. Tant bien que mal, l'état général du patient se stabilise et les douleurs de la colonne dorsale s'estompent. Le 10.04.1972, le patient sortait du milieu hospitalier pour se trouver une petite occupation professionnelle à l'hôpital. Mais l'alcoolisme aidant beaucoup, ce poste d'agent hospitalier doit être abandonné vers la fin de l'année, date à laquelle le patient a rejoint la région parisienne où il a été perdu de vue.

★ En somme, voici encore un sujet jeune qui porte depuis 4 ans une opacité pulmonaire ronde asymptomatique stable et quiescente. L'aspect radiologique et l'absence de signes cliniques font tellement penser au tuberculome que l'exérèse se réduit à une résection segmentaire qui passe au ras de la masse suspecte. L'histologie montre un carcinome bronchiolo-alvéolaire typique.

La récurrence est rapide en un an et se fait sur place avec exactement le même type cellulaire. La pleuro-pneumonectomie laissera elle aussi des fragments pariétaux et un an plus tard, la vertèbre en regard est atteinte.

Néanmoins l'évolution aura été relativement lente puisque le patient était encore en vie 8 ans après la constatation radiologique initiale.

Il est important de remarquer que les CYTOLOGIES bronchiques qui ont été répétées chez cet opéré, n'ont jamais montré d'élément malin et qu'il n'y a pas eu de dissémination nodulaire dans l'un ou l'autre des champs pulmonaires.

* Observation n° 8 : SAY... Omar né le 1.01.1935

Patient de 35 ans, gros fumeur, sans antécédents pathologiques notables si ce n'est qu'il fût soumis à un empoussiérage d'une durée de six mois au cours de son travail dans les mines de charbon.

En janvier 1970, un dépistage systématique de la médecine du Travail révèle, à l'examen pulmonaire, une masse arrondie en partie excavée, axillaire droite. Il est hospitalisé dans le service du Professeur BRUN le 2 février 1970. Toutes les recherches bactériologiques et CYTOLOGIQUES restant négatives, un traitement anti-tuberculeux d'épreuve est institué. Une triple association antibiotique est donc poursuivie pendant six mois, mais l'image radiologique n'est pas sensiblement modifiée par cette thérapeutique. Une bronchoscopie ne montre aucune anomalie de l'arbre bronchique. Devant la persistance des lésions, malgré le traitement, l'indication d'exérèse est portée. Elle se réalise le 5 octobre 1970.

LOBECTOMIE SUPERIEURE DROITE le 5.10.1970 :

“Plèvre libre à l’exception de quelques brides axillaires. L’examen du poumon collabé montre un organe modérément empoussiéré, avec un lobe supérieur de petite taille où l’on perçoit immédiatement la présence d’une masse dure de la taille d’une grosse noix. Lobectomie supérieure sans difficulté. Pleuralisation d’un moignon bronchique correct au moyen d’un lambeau prélevé sur la paroi postérieure.

Examen de la pièce : Lobe supérieur empoussiéré. A la coupe : on trouve, dans les sous-segments axillaires du lobe une masse à contours polylobulés, dure, excavée au centre avec du pus, mais dont la périphérie a un aspect qui paraît évoquer le néoplasme”.

COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE du 9 octobre 1970 : (Professeur FEROLDI)

Nature du prélèvement : Masse pseudo-tumorale. “Il s’agit d’un adénocarcinome bien différencié et sécrétant, occupant les alvéoles. Les cellules sont cylindriques, hautes, rappelant l’épithélium bronchiolaire. Mais cette prolifération est assez bien circonscrite et il est difficile de trancher entre un adénocarcinome bronchiolaire primitif ou un adénocarcinome secondaire”.

- Les suites opératoires sont simples et l’état pulmonaire du patient est apparemment normal à sa sortie du service chirurgical.

Un peu plus d’un an après l’intervention, en décembre 1971, on assiste à la diffusion du processus mitotique avec apparition de micronodules dans les deux champs pulmonaires.

La dégradation rapide de l’état général, accompagnée d’une défaillance respiratoire progressive et sévère, entraînent le décès le 6 mars 1972.

- ★ Il s’agit donc d’un sujet très jeune, 35 ans, modérément empoussiéré mais gros fumeur, chez qui, sans symptôme, l’examen radiologique systématique découvre une tumeur ronde périphérique du lobe supérieur droit.

La sécrétion lobaire est facile et ne montre pas de diffusion ganglionnaire. Cependant, l’évolution est très rapide, 18 mois, par diffusion nodulaire dans les deux champs pulmonaires.

Cependant du point de vue histologique, un doute subsiste sur la nature primitive de la tumeur et l’éventualité d’une métastase a été évoquée.

* Observation n° 9 : PAR... Pierre Marcel né le 18.01.1927

Ce sujet de 44 ans, diabétique, éthylique et gros fumeur, est un ancien tuberculeux. Il avait présenté des lésions pulmonaires du sommet droit, traitées par antibiothérapie en milieu sanatorial, en 1961, puis en 1965, lors d’une rechute.

En juin 1971, si les images du sommet droit apparaissent stabilisées, on note l'apparition d'une image ronde de la base droite, non homogène. Le diagnostic de tuberculome était envisagé selon toute probabilité. Les examens CYTOLOGIQUES s'étaient révélés négatifs.

Un traitement antibacillaire fût donc établi pendant 5 mois, sans résultats, et la décision d'une intervention chirurgicale était opportune.

LOBECTOMIE INFÉRIEURE DROITE le 23 novembre 1971 :

"Étant donné le siège de la lésion qui est en arrière sur la coupole diaphragmatique, on choisit une voie postéro-externe qui amène, en effet, sur la lésion. Mais, il s'agit d'une masse intra-lobaire manifestement maligne ; dans ces conditions, une lobectomie est nécessaire et on enlève un segment de côte pour pouvoir atteindre le pédicule lobaire inférieur. Lobectomie inférieure facile, moignon bronchique sain, aucune adénopathie n'est perceptible ; à noter qu'il existe encore quelques nodules dans le sommet témoignant de la tuberculose ancienne. Pleuralisation au moyen d'un lambeau prélevé sur la paroi postérieure.

Examen de la pièce : Lobe inférieur assez volumineux, bien ventilé. Une masse tumorale apparaît à la face diaphragmatique ; elle est de la taille d'une grosse prune. A la coupe : il s'agit d'une tumeur homogène sans relation évidente avec la bronche qui paraît une tumeur néoplasique bronchiolo-alvéolaire."

COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE du 29 novembre 1971 : (Professeur FEROLDI)

"La tumeur est formée de cellules cylindriques au cytoplasme clair pâle, parfois finement granuleux tapissant les alvéoles pulmonaires et formant parfois des végétations de type papillaire encombrant les alvéoles pulmonaires. La sécrétion muqueuse est fréquente, parfois abondante au niveau de ce carcinome bronchiolo-alvéolaire."

- Les suites furent simples et l'image pulmonaire était normale à la sortie du patient en juin 1972.

Depuis, il fut découvert une opacité parenchymateuse droite à limites floues ayant l'allure d'une pneumopathie aiguë.

Des examens CYTOLOGIQUES, une fibroscopie avec aspiration dirigée dans toutes les voies bronchiques, n'apportèrent aucun renseignement et les examens bactériologiques, à la recherche de BK, restèrent négatifs.

La pneumopathie s'est effacée, son diabète a régressé, malheureusement son alcoolisme ne semble par fait pour améliorer son état.

- ★ En somme sujet jeune, 44 ans, éthylique, tabagique, diabétique, ancien tuberculeux. C'est la surveillance systématique de cette tuberculose qui fait découvrir la tumeur de la base droite asymptomatique.

La CYTOLOGIE bronchique est restée négative avant et après l'intervention.

Une pneumopathie aigue survenue 4 ans après l'intervention s'est résolue sans émission de cellules malignes dans l'expectoration. Les nouvelles du début de l'année 1976 signalaient un mauvais état général, ce qui laisse cependant 5 ans sans évidence de récurrence depuis la découverte de la tumeur.

B – Formes à foyers beaucoup plus volumineux ayant augmenté de volume dans des délais assez brefs :

Elles sont beaucoup moins nombreuses puisque nous n'en comptons que deux.

*** Observation n° 10 : S... Eugénie née le 2.12.1907**

Cette femme de 58 ans pèse 104 kg pour 1 m 50. Cette obésité débute avec sa première grossesse, à 20 ans, s'aggrave lors de la 2e grossesse à 27 ans et devient monstrueuse à la ménopause à 43 ans.

Il s'ensuit la découverte d'un diabète il y a 10 ans, d'une hypertension artérielle plus discrète à 17 - 18 et des ennuis articulaires secondaires à cette surcharge pondérale.

Sur ce tableau peu engageant, les diabétologues d'une ville de cure où séjourne cette dame, en 1963, découvrent fortuitement une image ronde du poumon droit, de la taille d'une pièce de dix francs, siégeant à la partie moyenne et axillaire.

Mais entre cette époque et son hospitalisation, il s'écoule presque trois ans puisque ce n'est qu'en février 1966 qu'elle fait pratiquer un nouveau bilan pulmonaire.

La bronchoscopie et biopsie de Daniels ne montrent, par contre, rien de probant et, le 7.03.1966, elle est adressée dans le service du Professeur BRUN.

Les examens bactériologiques pour la recherche du BK, sont négatifs, mais les examens CYTOLOGIQUES des expectorations montrent, à trois reprises, des cellules malignes de type adénomatose pulmonaire.

Aussi, devant cette masse tumorale de la taille d'une mandarine, la décision d'exérèse est prise malgré la mauvaise fonction respiratoire.

LOBECTOMIE SUPERIEURE DROITE le 26 avril 1966 :

"Plèvre libre à l'exception de quelques adhérences apico-antérieures.

Dans un poumon peu empoussiéré, la tumeur se montre immédiatement, occupant la partie postérieure et centrale du lobe supérieur. Elle est de la taille d'une mandarine. Elle approche de très près le lobe moyen, mais il est néanmoins possible de séparer le lobe moyen et le lobe supérieur, de la tumeur, en restant à distance de celle-ci et surtout en étant protégé par un revêtement pleural intact.

L'examen du médiastin ne montre pas d'adénopathie ; il existe simplement quelques ganglions anthracosiques dans le pédicule lobaire supérieur qui seront prélevés en fin d'intervention.

Lobectomie supérieure rendue délicate par le volume et la friabilité des artères lobaires qui sont infiltrées de graisse. Suture d'un moignon bronchique correct (à deux centimètres de la tumeur) et pleuralisation au moyen d'un lambeau prélevé sur la paroi postérieure.

Curage ganglionnaire le plus complet possible à l'origine du pédicule lobaire supérieur.

Examen de la pièce : lobe supérieur assez volumineux. A la coupe : on trouve une tumeur allant de la région sus-pleurale jusqu'à l'émission des bronches de deuxième ordre, sur la segmentaire postérieure. Il s'agit d'une masse homogène polylobulée qui a l'aspect habituel de néoplasme bronchiolaire".

COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE du 2 mai 1966 : (Professeur FEROLDI)

Nature du prélèvement : poumon et ganglion.

— "Adenocarcinome papillaire intra-alvéolaire

Sur le prélèvement, on retrouve une architecture alvéolaire, mais les alvéoles sont régulièrement tapissées de cellules volumineuses à pôle apical clair et bombé, à noyau basal parfois en mitose. On ne voit aucun élément qui permette de penser à une tumeur secondaire.

— *Le ganglion lymphatique est anthracosique sans envahissement néoplasique."*

- *Les suites sont simples, seulement marquées par quelques accès mineurs de dyspnée asthmatiforme, et l'état pulmonaire satisfaisant. A noter que les cellules tumorales ont été mises en culture pendant un mois et que l'on a assisté à une dédifférenciation progressive des cellules qui ont pris un aspect plus ou moins fibroblastique. Il est resté, cependant, quelques stigmates de malignité, mais l'énorme vacuolisation, témoin des phénomènes sécrétoires, a progressivement diminué au cours de la culture.*

Malheureusement, à la sortie de notre établissement, elle est hospitalisée à Sainte-Eugénie où les crises de dyspnée se succèdent et une décompensation cardiaque apparaît brusquement à la suite d'une thrombose importante de l'artère pulmonaire.

Malgré la mise en place d'un traitement thrombolytique, la patiente reste toujours dyspnéique et garde une insuffisance cardiaque majeure. C'est dans un tableau d'insuffisance cardio-respiratoire, que la malade décède quelques sept mois après l'intervention chirurgicale.

- ★ *En somme, femme de 58 ans, monstrueuse diabétique, hypertendue, qui présentait depuis 3 ans une tumeur ronde du lobe supérieur droit asymptomatique.*

L'examen de cette tumeur après lobectomie montre qu'il s'agit d'un cancer bronchiolo-alvéolaire typique.

Malheureusement une thrombose de l'artère pulmonaire, 45 jours après l'opération, d'abord remarquablement améliorée par les thrombolytiques, détermine une insuffisance cardio-respiratoire qui entraîne la mort en 7 mois.

Il n'est donc pas possible d'émettre un avis carcinologique. On se limite à constater qu'en 3 ans, l'augmentation de volume de cette tumeur avait été modérée et les manifestations cliniques nulles.



Figure N° 6 : Cliché du 23.4.1966 (obs. n° 10 S... Eugénie)

Image ovale, polylobée, homogène, de la taille d'une mandarine, à la partie moyenne et axillaire du poumon droit.

*** Observation n° 11 : MOR... Léon né le 22.01.1921**

Ce sujet de 47 ans, très grand fumeur, sans antécédents pulmonaires, présente, en mai 1968, un syndrome pseudo-grippal avec toux, expectoration purulente, puis hémoptoïque, non traité.

En juillet 1968, il aurait eu un épisode de bronchite et, enfin, en octobre 1968, son médecin lui découvre une opacité basale paracardique droite et l'adresse dans le service du Professeur BRUN où il entre le 16 octobre 1968.

Le sujet subit un bilan complet qui apporte peu d'éléments :

- la bronchoscopie ne montre qu'un aspect de bronchite diffuse ancienne ;*
- la recherche de BK, tant à l'examen direct qu'à la culture, est négative ;*
- l'exploration fonctionnelle respiratoire est satisfaisante. L'intervention est réalisée le 3 novembre 1968.*

LOBECTOMIE INFÉRIEURE DROITE :

"Plèvre libre à l'exception de quelques brides médiastinales. L'examen du poumon collabé fait immédiatement percevoir la tumeur qui est collée en arrière entre le péricarde, l'oesophage et la colonne. Elle a le volume d'une orange. L'examen de la grande scissure montre, à distance de la tumeur, un nodule superficiel manifestement néoplasique.

Ablation soigneuse de tous les ganglions médiastinaux visibles et pleuralisation au moyen d'un lambeau prélevé sur la paroi postérieure.

Examen de la pièce : lobe inférieur très volumineux. A la coupe : volumineuse tumeur partiellement sphacélée, contiguë à la bronche basale postérieure, mais laissant libre la bronche basale commune".

COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE du 12 novembre 1968 : (Professeur FEROLDI)

1) "Tumeur pulmonaire : Carcinome alvéolaire diffus. Le prélèvement comporte d'innombrables cavités bordées d'un revêtement cylindrique formé de cellules hautes, claires, non sécrétantes, disposées en une assise, parfois en petites végétations papillaires et tapissant diffusément les parois alvéolaires dont le squelette conjonctif est légèrement épaissi. On ne voit aucun signe qui permette de rattacher cette tumeur à une étiologie quelconque.

2) Le ganglion lymphatique est anthracosique ; il est diffusément envahi par la tumeur".

- *Les suites sont simples et l'état pulmonaire du sujet reste satisfaisant, pendant les deux ans et demi qui suivent l'intervention. Mais, en mars 1971, il est réhospitalisé pour une localisation gauche, sous la forme d'une opacité dense, sous-claviculaire, évoquant la récurrence néoplasique. Une thoracotomie ne peut que libérer les adhérences vasculaires de la volumineuse tumeur.*

Le patient se plaint bientôt de douleurs vertébrales dorso-lombaires et de troubles respiratoires importants.

Il décède le 4 novembre 1972 dans un état asphyxique, par trouble de ventilation du poumon gauche et atteinte nodulaire disséminée du poumon droit.

★*En somme, grand fumeur de 47 ans qui a fait une récurrence massive du côté opposé deux ans et demi après une lobectomie du lobe inférieur droit pour une tumeur volumineuse avec envahissement des ganglions hilaires.*

Du point de vue histologique, il s'agissait d'une forme non sécrétante mais avec de nombreuses végétations papillaires.

* Considérations Générales :

- L'affection n'était pas répartie également entre les deux sexes puisque sur ces dix patients, sept étaient des hommes et trois des femmes. Il n'empêche qu'il s'agit d'un pourcentage différent de celui des autres cancers du poumon où la proportion de femmes, en France du moins atteint à peine 10 %.

L'âge moyen au diagnostic était de 51 ans avec la répartition suivante : ^

- entre 60 et 70 ans : 2 cas
- entre 50 et 60 ans ; 3 cas
- entre 40 et 50 ans : 5 cas

Cet âge n'était pas semblable pour les deux sexes, 56 ans pour les femmes et 49 ans pour les hommes. Donc âge relativement jeune puisque la moitié des cas est au-dessous de 50 ans.

- Les manifestations cliniques de ces carcinomes bronchiolo-alvéolaires localisés étaient des plus réduites. Dans la plupart de nos observations, 8 cas, l'affection était découverte lors d'un examen radioscopique Systématique, dans les deux autres cas, elles étaient limitées à des symptômes vagues sans caractère particulier ; pour l'un c'était une asthénie, pour l'autre une toux et une expectoration purulente.
- Dans ces formes localisées, l'examen CYTOLOGIQUE de l'expectoration, pratiqué dans six de nos cas, ne s'est révélé positif que dans deux cas et (seulement) après trois ans d'évolution de l'affection. J. MOURIQUAND et R. LOIRE, (Cah.Méd., T1, n° 10 -1975) lors d'une étude portant sur onze observations, ont obtenu une cytologie positive dans cinq formes localisées sur huit, lors du premier examen, et deux autres cas se sont positivés en cours d'évolution. Chez un seul malade, l'examen cytologique des expectorations n'a pas permis le diagnostic. Les trois autres cas, avec cytologie positive, étaient des formes multicentriques.

Pour LUDINGTON et Collaborateurs (Chest, 1972, 61, 622-628), sur quarante et un cas de cancers bronchiolo-alvéolaires, correspondant soit à un nodule simple soit à plusieurs nodules ou à une infiltration pneumonique, un quart de ces cas était diagnostiqué par la cytologie mais aussi bien de l'expectoration, des lavages bronchiques que des liquides pleuraux (qui existaient quatre fois). Le pourcentage de cancers diagnostiqués par cette méthode varie donc en fonction des séries et selon les auteurs, de 15 % à 80 %.

- L'intervention chirurgicale pratiquée chez les dix sujets a été généralement facile. L'aspect de la pièce est souvent très variable, avec absence de centrage par une bronche. De teinte grisâtre mais quelquefois aussi plus blanche, dure, et surtout avec conservation des travées d'empoussièrement inter-alvéolaires qui donnent un aspect marbré assez comparable au foyer tuberculeux caséeux anthracosique.
- L'absence d'envahissement ganglionnaire par la tumeur est pratiquement une règle dans nos dix observations, puisque dans la série, il n'est trouvé que dans un seul cas et il s'agit d'une forme qui avait un temps de doublement rapide. (Observ. MOR... Léon.)

- Quant à l'évolution générale, il est tout à fait logique d'attribuer aux formes qui ont eu un temps de doublement rapide (Obsv. MOR... Léon et S... Eugénie), une malignité très différente de celle des autres formes. D'ailleurs, dans l'une des deux observations, S... Eugénie, l'évolution n'a pu être jugée puisque la mort a été précipitée par un accident thrombotique.

Pour les autres formes périphériques, depuis la découverte radiologique ou la constatation clinique et après résection chirurgicale, la moyenne de survie est de 7 ans.

Au point de vue métastase, une seule, à évolution assez favorable et pour un foyer surtout à évolution lente.

Une seule récurrence à évolution locale ayant nécessité une pneumonectomie secondaire un an après la première exérèse.

2) FORMES D'APPARENCE INITIALE COMPLEXE OU MAL DEFINIE ET NE SE PRESENTANT PAS COMME UN FOYER ROND.

Dans ces formes, l'aspect initial était très différent, puisque dans l'une d'elles, il y avait une apparence de néoplasme para-hilaire supérieur et dans l'autre, il s'agissait d'une opacité lobaire inférieure avec épanchement pleural chronique.

Nous les avons réunies puisqu'en effet l'une et l'autre ont évolué avec un composant pleural.

En effet, dans l'observation JUR... Maria, comme on le verra, l'évolution s'est faite par un épaississement incarcérant de la plèvre, extrêmement douloureux, et dans l'autre, l'épanchement pleural s'est reproduit après l'intervention. (DEB... Christiane). Ces deux formes ont donc évolué comme certains mésothéliomes pleuraux de forme fibreuse rétractile ou de forme exsudative.

Ces observations sont à rapprocher de celles dont fait allusion LUDINGTON (Chest. 1972, 61, 622-628).

* Observation n° 12 : JUR... Marie née le 12.04.1909

Patient de 60 ans, sans antécédents notables, chez qui la médecine du Travail découvre, par radio-photo systématique, en novembre 1969, une condensation excavée parahilaire gauche avec des infiltrations nodulaires contiguës.

Dix-huit mois auparavant, les radio-photos ne montraient qu'un sinus gauche partiellement comblé. Cette image fait décider un envoi au Sanatorium le 14 novembre 1969. Tous les examens qui vont être pratiqués pour affirmer la nature tuberculeuse de l'atteinte pulmonaire restent négatifs. Une bronchographie lipiodolée pratiquée le 15.05.1970, n'apporte rien au diagnostic.

Huit mois de traitement antituberculeux n'amènent cependant aucune modification de cette image, si bien que l'intervention chirurgicale est décidée.

LOBECTOMIE SUPERIEURE GAUCHE le 26 mai 1970 :

"Symphyse pleurale partielle faite d'adhérences dont la libération est très hémorragique. La palpation d'un poumon empoussiéré fait sentir, sans limite précise, une adénopathie autour des bronches lobaires supérieures aussi bien dans le culmen que dans la lingula. Comme la scissure est complète et que la nature de l'affection est indéterminée, il n'est pas question de faire autre chose qu'une lobectomie.

Lobectomie rendue délicate par l'extrême friabilité de tous les vaisseaux.

Examen de la pièce : lobe supérieur de volume moyen. L'examen macroscopique des coupes ne permet, pas plus que les examens radio-cliniques, de mettre une étiquette sur la nature exacte de l'affection. Il s'agit, en effet, d'une masse engainant toutes les bronches, sans aucune limite nette, mais ne dépassant pas les émissions des 3e ou 4e ordre.

Il existe, à certains endroits, des aspects qui évoquent la pneumonie lipidique et qui, dans d'autres, font penser à un épithélioma".

COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE du 2 juin 1970 : Professeur FEROLDI)

Nature du prélèvement : Tumeur pulmonaire du lobe supérieur gauche "Le prélèvement examiné est largement infiltré par un adénocarcinome alvéolaire. La tumeur est formée de cavités et de cordons cellulaires qui tapissent les parois alvéolaires. Les cellules sont cubiques ou cylindriques, elles présentent de nombreuses anomalies et de fréquentes mitoses, ça et là s'observent des caractères sécrétants avec élaboration de mucus.

Fragment de bronche : le prélèvement examiné est constitué par la paroi d'une grosse bronche dans la périphérie de laquelle, dans la péri-bronche, se voient plusieurs ganglions lymphatiques largement envahis par la tumeur".

- *Après la mise en route d'un traitement au cyclophosphamide et son départ à domicile, la malade revient le 3.08.1971 avec des douleurs intolérables. L'aspect pulmonaire du côté opéré est difficile à définir. Il s'agit d'un aspect relativement rétracté du poumon qui reste transparent, sans contenir aucune masse et qui est entouré d'une plèvre épaissie dans toute son étendue.*

On s'interroge sur l'éventualité d'un envahissement pleural par des éléments tumoraux, mais la biopsie pleurale reste négative, de même que la CYTOLOGIE bronchique.

Apparition d'une ascite en octobre 1971 et décès en décembre 1971, dans la cachexie.

Le prélèvement autopsique a montré qu'il s'agissait d'une lymphangite cancéreuse diffuse.

COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE du 29 novembre 1971 : (Professeur FEROLDI)

Nature du prélèvement : Parenchyme pulmonaire.

"Différents prélèvements ont été examinés ; le revêtement pleural est épaissi et fibrosé. Le parenchyme est le siège de lésions fibreuses avec scléroses des cloisons inter-alvéolaires qui restent relativement minces et grêles, mais semblent très mal vascularisées. Certaines sont revêtues d'un épithélium cubique.

Au niveau du pédicule bronchique, on constate la présence, dans de très nombreux vaisseaux, de cordons carcinomateux métastiques. Il s'agit d'une lymphangite cancéreuse diffuse".

- ★ *En fait, cette malade a subi une évolution qui rappelle celle de certains mésothéliomes malins avec l'épaississement pleural, la rétraction thoracique extrêmement douloureuse et l'ascite terminale.*

Il s'agit d'une femme de 60 ans en mauvais état, chez qui l'examen pulmonaire systématique montre une image péri-hilaire gauche mal définie.

L'examen de la pièce opératoire montre qu'effectivement les limites tumorales ne sont pas nettes et qu'il s'agit d'indurations péribronchiques du noyau lobaire avec envahissement ganglionnaire. Cependant l'examen histologique montre des aspects d'invasion de cloisons qui sont tout à fait ceux des cancers alvéolaires.

L'évolution est par contre très différente. Elle est rapide, en 18 mois et se fait par une rétraction extrêmement douloureuse du côté opéré avec épaississement pleural et ascite.

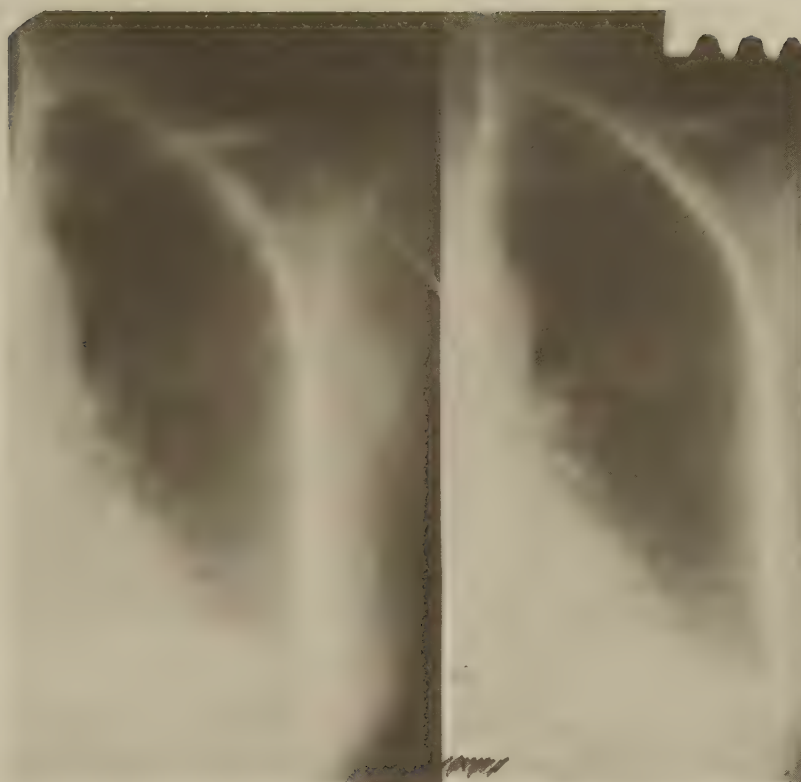


Figure N° 7 : Cliché du 27.1.1970 (obs. n° 12, JUR... M.)
Condensation excavée para-hilaire gauche.



Figure N° 8 : Cliché du 2.9.1971 (obs. n° 12, JUR... M.)
Aspect rétracté du poumon qui reste transparent,
sans aucune masse, entouré d'une plèvre épaissie
dans toute son étendue.

L'examen post-mortem du poumon ne montre pas d'envahissement disséminé des massifs alvéolaires restant, mais une lymphangite carcinomateuse diffuse de la périphérie du poumon. Cette évolution serait donc plutôt comparable à celle de certains mésothéliomes.

*** Observation n° 13 : DEB... Christiane née le 6.04.1924**

Patiente de 43 ans, sans antécédents notables jusqu'en 1966 où elle consulte son médecin en janvier pour une toux sans expectoration. Elle est alors traitée pour trachéite jusqu'en juin 1966.

En septembre 1966, une pleurésie droite est mise en évidence. L'origine tuberculeuse de cette atteinte est prouvée par la positivité des cultures et un traitement antibiotique et corticoïde est mis en œuvre à domicile, puis poursuivi, en octobre 1966, en milieu sanatorial. Mais, durant son séjour, on assiste à la reproduction du liquide et, outre la pachypleurite, apparaît une condensation de la base évoquant, soit une atélectasie, soit une formation néoplasique.

Les examens bactériologiques à la recherche du BK sont négatifs. En janvier 1967, les clichés radiologiques mettent en évidence de nombreux nodules des 2/3 inférieurs du poumon gauche et le champ pulmonaire droit n'apparaît clair qu'en son 1/3 supérieur. Plusieurs images hydro-aériques occupent le reste de l'hémithorax, avec une opacité diffuse de la base.

Devant cet état que les traitements traditionnels laissent s'aggraver, une exploration chirurgicale est décidée.

THORACOTOMIE le 30 janvier 1967 :

"Thoracotomie postéro-externe par résection de la 6^e côte. En fait, la résection costale amène immédiatement l'ouverture d'une plèvre mince, rigide et très fragile qui n'a pas l'apparence tumorale. Par contre, la cavité pleurale est plus vaste que ne le laissaient prévoir les clichés. Elle est cloisonnée par des nappes fibrineuses qui isolent de gros paquets gélatineux translucides. Ceux-ci forment des masses volumineuses, en particulier dans le sinus cardio-diaphragmatique.

Ce n'est qu'après ce temps de libération un peu hémorragique que l'on pourra apercevoir le poumon. L'aspect de celui-ci laisse peu d'illusion. En effet, la plèvre qui le recouvre est mince mais sa libération ne détermine aucune possibilité d'expansion.

Le lobe moyen et le lobe inférieur réunis ont à leur surface de larges indurations blanchâtres qui sont parenchymateuses et non pleurales. Ces indurations viennent de la profondeur du parenchyme et forment une nappe continue entre les deux lobes, mais sans limite nette, se perdant dans le reste du tissu pulmonaire qui a l'aspect d'un tissu atélectasié, mais qui contient aussi des granulations nombreuses et serrées. On retrouve ces granulations dans le lobe supérieur qui a, cependant, conservé quelques possibilités ventilatoires. L'abord, sur le pédicule pulmonaire, montre de son côté, que la nappe tumorale, se poursuit sans discontinuité sur le médiastin et, en particulier, sur la région péricardique où émergent les gros vaisseaux. Cet envahissement interdit une pleuro-pneumonectomie.

On fait deux prélèvements sur le lobe inférieur. On libère le mieux possible le lobe supérieur pour essayer d'avoir une occupation relative de l'hémithorax (l'ensemble du poumon droit ne dépasse guère en effet, le volume d'une grosse aubergine).

COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE du 6 février 1967 : (Professeur FEROLDI)

Nature du prélèvement : Poumon et plèvre.

1) "Poumon : le prélèvement comporte un magma nécrotico-hémorragique où se retrouve une vague structure alvéolaire ; à l'intérieur, on constate quelques petites formations épithéliales dont l'aspect est celui d'une adénomatose maligne.

2) Plèvre : la masse gélatineuse pleurale est également hémorragique et nécrotique, et comporte des lésions adéno-carcinomeuses. Le point de départ de cette tumeur n'est peut-être pas alvéolaire".

- *Les suites opératoires sont assez bonnes, sur le plan clinique, mais les radiographies, outre les nodules gauches qui sont restés stables, montrent un poumon droit qui n'occupe qu'en partie l'hémithorax, le reste étant occupé, au sommet, par une bulle d'air et, à la base par un niveau liquide dont le niveau atteint le 8^e arc postérieur.*

En mars 1967, la patiente est transférée à l'hôpital de ROUEN avec un traitement au cyclophosphamide et aux corticoïdes, plus une poursuite d'un traitement antituberculeux. Malgré ce traitement, aggravation progressive de l'état général avec adynamie, aggravation de la fonction respiratoire, dyspnée continue et paroxystique.

Du point de vue radiologique, on note :

- à droite : une opacité complète du poumon avec niveau liquide.*
- à gauche : extension des opacités floues nodulaires à tout le poumon.*

La malade décède le 27 juin 1967.

La vérification montre :

- à droite : Pachypleurite carcinomeuse*
- à gauche : Dissémination broncho-pneumonique tuberculeuse.*

- ★ *En somme, évolution très rapide, chez une femme de 43 ans, en un an, d'une carcinomatose pulmonaire et pleurale, avec dissémination aux deux champs pulmonaires.*

L'aspect clinique initial a été d'abord celui d'une atteinte tuberculeuse nodulaire du poumon droit avec participation pleurale, puis celui d'une atteinte tumorale massive de la base droite, L'examen histologique a montré un envahissement du revêtement alvéolaire du type adénocarcinome mais en même temps celui de la plèvre et plus tard celui des deux poumons et des deux plèvres, avec effectivement une association à des lésions tuberculeuses.

Comme dans l'observation JUR... on retrouve donc chez une femme jeune des lésions carcinomeuses diffuses qui peuvent aussi bien évoquer le mésothéliome malin que l'envahissement thoracique secondaire à une tumeur primitive non déterminée.

3) FORMES OU LES ANTECEDENTS, OU L'EVOLUTION, SONT EN FAVEUR D'UNE METASTASE D'UN CANCER VISCERAL.

L'adjonction de ce dernier paragraphe et son rattachement aux formes précédentes est discutable car, en effet, les antécédents des sujets dont les observations sont rapportées comportaient des tumeurs digestives prouvées et le bon sens clinique devait faire considérer ces foyers ronds, apparus assez tardivement après la première constatation carcinologique, comme des métastases.

Nous y faisons cependant une allusion rapide parce que le diagnostic peut ne pas être aussi simplifié lorsque la tumeur primitive n'a pas été identifiée. Et, ce que nous avons voulu surtout souligner, ce sont les parentés cliniques et même histologiques de ces métastases, presque certaines, avec le cancer bronchiolo-alvéolaire.

- ◆ En effet, on retrouve l'absence de symptomatologie clinique ou l'anonymat des manifestations pathologiques.
- ◆ La découverte s'est faite par examen radiologique systématique ou occasionnel.
- ◆ L'image radiologique est ronde, bien homogène, centrolobaire ou périphérique.
- ◆ De même, nous notons l'absence de cellules malignes habituelles à l'examen CYTOLOGIQUE de l'expectoration.
- ◆ Enfin, à l'examen histologique, on trouve des fragments tumoraux pouvant avoir des aspects tout à fait comparable à ceux des cancers bronchiolo-alvéolaires, avec les cellules malignes tapissant les alvéoles dont l'architecture a été conservée.
- ◆ Du point de vue de la légitimité opératoire, ces métastases pulmonaires, certaines, possibles ou probables, paraissent être des indications comparables à celles des cancers bronchiolo-alvéolaires. La littérature comporte un grand nombre d'exemples où la survie, après l'exérèse de telles tumeurs secondaires, a été de très longue durée.

*** Observation n° 14 : VER... Jean né le 17.10.1902**

Sujet de 68 ans ayant présenté, dans ses antécédents, une gastrectomie en 1944 pour ulcère gastrique et, en juin 1966, un épithélioma papillaire, d'origine salivaire très probable, au niveau du pilier postérieur de l'amygdale et traité par chirurgie puis cobaltothérapie.

En janvier 1968, il est hospitalisé à Sainte-Eugénie pour un épisode bronchitique aigu. Les investigations radiologiques, à la recherche d'une possible métastase, se révèlent négatives.

En janvier 1970, nouvelle hospitalisation pour un épisode semblable, mais cette fois, les clichés radiographiques mettent en évidence une image ronde du poumon droit.

Le sujet est en très mauvais état général, avec anorexie, dyspnée importante, toux, douleurs thoraciques et expectorations muco-purulentes.

Les différents examens pratiqués alors se révèlent négatifs :

- la bronchoscopie est normale,*
- l'examen de l'oropharynx est négatif,*
- les CYTOLOGIES par aspiration sont négatives,*
- l'exploration fonctionnelle respiratoire est diminuée, de type emphysémateux.*

Devant cette image pulmonaire de Fowler droit, le Professeur BRUN pense à une possible métastase et décide de faire pratiquer l'exérèse du lobe inférieur droit.

LOBECTOMIE DROITE le 9 février 1970 :

"Il existe une pachypleurite importante mais qui permet de trouver un plan de libération assez commode, sauf en avant où il existe une petite plaque calcifiée qui est peu accessible et que l'on laisse en place. L'examen du poumon libéré montre un organe un peu empoussiéré, portant dans tous les lobes des bulles d'emphysème. La tumeur est dans le sommet du Fowler, molle, sans limite nette.

L'examen du médiastin ne montre pas d'adénopathie. La reconstitution de la grande scissure n'est pas très facile. La tumeur n'a pas traversé, mais il existe d'importants épaississements fibreux dans le fond de cette scissure avec des ganglions anthracosiques très durs qui rendront délicate la libération de l'artère du Fowler. On se demande même s'il n'y a pas eu, à cet emplacement une perforation ganglio-bronchique.

Les autres temps de la lobectomie sont sans difficultés. Pleuralisation d'un moignon bronchique qui paraît indemne d'envahissement au moyen d'un lambeau prélevé sur la paroi postérieure.

A signaler qu'il existait, entre omoplate et paroi costale, un hygroma.

Examen de la pièce : lobe inférieur assez volumineux. A la coupe : tumeur périphérique du sommet du Fowler qui a la taille d'un gros abricot.

Il existe au centre de cette tumeur, une excavation qui est pleine d'un liquide extrêmement visqueux, de la consistance de la sécotine. Le reste de la tumeur est homogène, jaune grisâtre, se séparant assez facilement du reste du parenchyme et ne paraît pas avoir de rapports. Il semble donc qu'il s'agisse, comme il serait vraisemblable, d'une métastase''.

COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE du 12 février 1970 : (Professeur FEROLDI)

1) "Tumeur du lobe inférieur du poumon :

Fragment de parenchyme pulmonaire où s'observe une inondation alvéolaire par des cellules lymphagiques, par des sérosités albumineuses et par une infiltration de mucus. Quelques alvéoles sont bordées d'un épithélium cylindrique mucipare. Il s'agit d'un carcinome alvéolaire.

2) Poche d'hygroma sous-capillaire : les prélèvements examinés sont constitués par un tissu fibroadipeux, sans lésion inflammatoire ni tumorale visible''.

- Les suites opératoires sont simples et le parenchyme clair. Malheureusement, d'après les quelques renseignements que nous possédions, il semble être décédé assez rapidement en milieu hospitalier, proche de son domicile.

- ★ En somme chez un sujet âgé de 68 ans, traité 4 ans auparavant par chirurgie et cobaltothérapie pour épithélioma papillaire du pilier de l'amygdale, apparition, après plusieurs épisodes de bronchopneumopathies aiguës ou subaiguës, d'une image tumorale du sommet de FOWLER.

L'aspect histologique de la tumeur comporte pour certains groupes alvéolaires un revêtement de cellules mucipares malignes. Cependant l'aspect général avec une véritable inondation muqueuse et surtout l'existence du cancer oro-pharyngé 4 ans auparavant, orientent davantage vers le diagnostic de métastase pulmonaire.

* Observation n° 15 : CAL... David né le 5.03.1925

Sujet de 50 ans, ayant présenté une tuberculose pulmonaire en 1944, traitée en milieu sanatorial de 1944 à 1947, puis de 1947 à 1949 par pneumothorax et phrénisectomie.

En 1967, il est opéré d'une tumeur du côlon gauche et, depuis, il n'a pas présenté de symptomatologie particulière.

On lui découvre, lors d'un examen systématique en 1974, outre les lésions cicatricielles calcifiées droites, une masse ronde du lobe supérieur gauche. Quelques expectorations hémoptoïques sont signalées les dernières semaines.

Une CYTOLOGIE bronchique est négative. L'étude des gaz du sang ne montre aucune modification importante et l'intervention chirurgicale est décidée malgré la paralysie phrénique du côté opposé.

RESECTION DU SEGMENT APICO-POSTERIEUR GAUCHE le 15 décembre 1975 :

“Symphyse pleurale facilement libérée, sauf au sommet, en regard de la tumeur où la libération se fait dans le plan extra-pleural. La tumeur est franchement apicale de la grosseur d’une mandarine. Il existe quelques ganglions d’apparence plus inflammatoires que tumoraux autour de la bronche lobaire, mais rien dans le médiastin. Résection facile et typique du segment apico-postérieur qui laisse la masse tumorale à distance. Ablation soigneuse de tous les ganglions périhilaires.

Examen de la pièce : *segment apico-postérieur assez volumineux, presque entièrement occupé par la tumeur qui est bien “encapsulée”, “de couleur chair d’anguille”, qui évoque plus une métastase qu’un carcinome bronchique”.*

COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE du 23 décembre 1975 : (Professeur FEROLDI)

Nature du prélèvement : Tumeur pulmonaire et ganglion.

“Carcinome anaplasique formé de plages cellulaires irrégulières infiltrant diffusément les prélèvements, revêtant parfois les alvéoles pulmonaires à la manière du carcinome alvéolaire diffus. Le ganglion est anthracosique, sans envahissement tumoral”.

● *Les suites opératoires sont simples, sans gêne respiratoire prolongée. Une nouvelle CYTOLOGIE bronchique ne montre que quelques éléments atypiques mais pas de cellules malignes.*

★ *En somme, homme de 51 ans, ancien tuberculeux, chez qui l’examen systématique fait découvrir une tumeur ronde du lobe supérieur gauche.*

Si une partie des coupes histologiques montre un envahissement du revêtement alvéolaire par des nappes cellulaires unistratifiées malignes comme dans les formes typiques du cancer bronchiolo-alvéolaire, l’existence d’une tumeur maligne colique, opérée 8 ans avant oriente davantage vers l’hypothèse d’une métastase que vers celle d’une tumeur alvéolaire primitive.

*** Observation n° 16 : BRA... Joseph né le 28.03.1908**

Ce sujet de 68 ans, gros fumeur, qui fût mineur de charbon pendant vingt ans, a présenté il y a une quinzaine d’années, des épisodes douloureux gastriques ayant rétrocedé par un simple régime et une symptomatologie douloureuse du testicule droit stabilisée depuis mais avec l’apparition de deux masses de la bourse droite.

A soixante ans, les premiers troubles pulmonaires s’installent avec dyspnée d’effort, toux et expectoration blanchâtre matinale. Depuis cette date, les troubles s’accroissent pour des efforts minimes, mais le repos, la restriction alimentaire et la suppression du tabac stabilisent cette situation.

En vue d’obtenir une pension d’invalidité professionnelle pour silicose, un examen radiologique pratiqué en avril 1976, permet de découvrir, lors de l’expertise, une opacité arrondie de la base droite, asymptomatique, puisque l’on rattache la dyspnée à une bronchite de vieille date chez cet ancien mineur. Il existe en plus une petite masse très périphérique, axillaire, du lobe supérieur droit dont les contours très irréguliers évoquent une condensation silicotique.

Devant cette masse de la base droite, on pense évidemment à la possibilité d'une masse mitotique primitive ou secondaire étant donné l'importance des troubles digestifs. On peut discuter encore une masse silicotique malgré la localisation basale et la forme très régulière de la masse arrondie.

Tous les examens entrepris se sont révélés négatifs :

- La bronchoscopie ne montre pas d'anomalie bronchique visible en dehors d'un discret aspect de bronchite chronique.
- Les examens CYTOLOGIQUES des expectorations et des brossages bronchiques sont négatifs.
- L'exploration fonctionnelle montre une insuffisance ventilatoire indiscutable, à la fois restrictive mais surtout obstructive et une rétention alvéolaire pathologique modérée.

Malgré cette fonction respiratoire médiocre, l'intervention chirurgicale est décidée, l'hypothèse carcinologique étant la plus probable.

LOBECTOMIE INFÉRIEURE DROITE ET MOYENNE le 31 mai 1976 :

“Poumon très empoussiéré avec à sa surface des granulations blanchâtres et des traînées lymphangitiques, caractéristiques de la silicose. L'examen du poumon fait percevoir immédiatement la tumeur ronde du lobe inférieur, située dans la basale antéro-médiale. On repère également la masse périphérique vue sur les tomographies et très adhérente à la plèvre. La libération de cette région montre qu'il s'agit d'une masse pneumoconiotique qui est enlevée par une résection en coin. On va constater deux anomalies :

- un volumineux méga-oesophage qui fait saillie dans le tiers inférieur du thorax.
- une anomalie de la distribution veineuse qui ne comporte qu'une seule veine pulmonaire inférieure recueillant le sang du lobe supérieur par un tronc volumineux qui passe dans la grande scissure et qui gênera considérablement l'opération.
- l'absence d'un hile du lobe moyen, perceptible. On a en effet la stupéfaction, en libérant les deux scissures, de constater que le lobe moyen reste dans la main de l'opérateur. Sa bronche et ses artères ont été réduites à un minuscule pédicule englobé dans une masse pneumoconiotique. Cette disparition du lobe moyen va par contre faciliter la lobectomie inférieure qui est rendue très délicate par la présence du gros tronc veineux qui s'applique sur l'artère pulmonaire. Elle se passera néanmoins sans incident.

Par contre, la suture bronchique concerne une bronche extrêmement fragile dont la pars membranea est tout à fait mince et coupe sous les fils.

Pleuratisation soigneuse pour l'étanchéité.

Examen de la pièce : à la coupe du lobe inférieur : tumeur du volume d'un abricot, périphérique, sans rapport évident avec les bronches, tatouée en son centre et qui évoque un bronchiolo-alvéolaire.

COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE du 8 juin 1976 : (Professeur FEROLDI)

Tumeur bronchiolo-alvéolaire :

"Le prélèvement examiné est constitué par un parenchyme pulmonaire où s'observe un adénocarcinome. La tumeur est formée de vastes cavités formées d'un épithélium cylindrique, les cavités sont remplies de mucus, de débris nécrotiques et de polynucléaires. Elles reposent sur une trame fibreuse très inflammatoire. Il est possible qu'il s'agisse d'un carcinome primitif, périphérique."

Quant à la masse lobaire supérieur, il s'agissait bien d'un agrégat pneumoconiotique avec des cristaux biréfringents assez rares.

- *Les suites opératoires sont simples mais le retour à la paroi du lobe restant demeure laborieux à cause de la rigidité du poumon, occasionnée par la silicose et d'un encombrement bronchique mineur. L'étude des gaz du sang du 14 juin 1976 montre une hypoxie notable. Celle-ci s'atténue progressivement et l'opéré peut se mobiliser sans trop de difficultés à la troisième semaine. Par contre, les troubles digestifs restent pénibles et une endoscopie digestive sera pratiquée.*

- ★ *En somme, tumeur ronde du lobe inférieur droit découverte chez un pneumoconiotique ancien, âgé de 68 ans, à l'occasion d'une expertise pour demande de pension.*

L'examen histologique a montré qu'il s'agissait d'une tumeur maligne à caractère d'adénocarcinome mais avec conservation de l'architecture alvéolaire. Il ne semble pas que la pneumoconiose très ancienne puisse être mise en cause comme il en existe des exemples dans certaines affections professionnelles du poumon. Par contre le passé digestif et les importantes anomalies de l'estomac peuvent faire suspecter un néoplasme digestif dont l'existence n'est pas prouvée mais qui aurait pu être à l'origine d'une métastase pulmonaire.



Figure N° 9 : Cliché du 28.5.1976 (obs. n° 16, BRA... J.)

- opacité arrondie de la base D
- petite masse, très périphérique, axillaire, du lobe supérieur droit, dont les contours très irréguliers évoquent une condensation silicotique.

Cette série assez courte, il est vrai, de cancers bronchiolo-alvéolaires traités par exérèse chirurgicale, est très comparable à beaucoup de séries américaines et à la série française récente de P. GALY et M. MARCQ (rev. Franc. Mal. Resp. 1973, I, n° 5-6, pp. 665-682) dont nous donnons un panorama dans le tableau qui suit.

Cette conformité de constatations nous permet semble-t-il de répondre avec assez de certitude à trois des quatre interrogations que posait C. SORS (Ann. Méd. Int. 1970, 121, n° 2, pp. 163-179).

— S'agit-il d'un cancer ?

Oui de toute évidence étant donné l'évolution anatomique et clinique de certaines formes qui peuvent provoquer des envahissements sur place et des métastases à distance.

— S'agit-il d'une carcinomatose primitive ou secondaire ?

Nous venons de rappeler que certaines métastases pouvaient avoir effectivement un aspect clinique et, dans une certaine mesure, un aspect histologique du carcinome bronchiolo-alvéolaire, et l'on conçoit que dans certains cas, il puisse y avoir confusion. Cependant, il n'est pas douteux que dans l'ensemble des cas rapportés, il s'agisse d'un cancer primitif du poumon ayant son originalité propre.

— S'agit-il d'un cancer multicentrique ?

Dans notre première observation, contrairement aux autres cas, la cytologie bronchique montrait avant et après l'intervention une grande richesse de l'expectoration en cellules malignes et, dans de tels cas, on peut évidemment supposer qu'il s'agissait dès le début d'une forme multicentrique particulièrement dense dans le lobe inférieur enlevé par exérèse.

Par contre, il se fait que, dans aucune des autres observations rapportées dans ce travail, il n'ait été observé de dissémination nodulaire ou granuleuse et cela au cours de périodes d'observation dont plusieurs ont dépassé dix ans.

On doit donc considérer qu'à côté de formes disséminées "d'adénomatose maligne", il existe des formes, dont le nombre n'est pas négligeable, où l'évolution carcinologique se fait dans un foyer bien limité, sans contact avec les bronches et n'ayant pas tendance non plus à disséminer par voie lymphatique.



AUTEURS	Nombre de cas	Nombre de résections	% de gens en vie $\geq$ 1 an	% de gens en vie au bout de 2 ans	% de gens en vie au bout de 5 ans
OVERHOLT et Coll. (1953)	non reporté	15	80 %	60 %	
STOREY (1953)	157 112 MN 45 UN	48 9 MN 39 UN	15 % dont 3 MN avec récursive		
DECKER (1955)	155	50 10 thoracotomies 4 segmentaires 19 lobectomies 17 pneumonec- tomies	17 %	13 %	3,2 %
FITZPATRICK et Coll. (1961)	33 16 MN 17 UN	14 3 MN 11 UN		30 % Aucune MN	
BELGRAD et coll (1962)	28 17 MN 11 UN	28 17 MN 11 UN		5,3 % MN 63 % UN	
HEWLETT et coll (1964)	39 11 MN 28 UN	28 2 MN 26 UN		82 % Aucune MN	
KNUDSON (1965)	12 3 MN 9 UN	9 9 UN	0 % MN 33 % UN		
MUNNELL et coll (1966)	15 8 MN 7 UN	7 0 MN 7 UN	0 MN 100 % UN	85 % UN	28 % (UN)
QUINLAN (1966)	6 1 MN 5 UN	5 UN			33 % (2 UN)
WATSON (1968)	226 178 MN 48 UN	36 36 UN			8 % 19 UN
Mc NAMARA (1969)	57 39 UN 8 MN 10 infiltrat. pneumon.	41 38 UN 3 infiltrat. pneumon.	75 %		48 % (f. UN)

MN : formes multinodulaires

UN : formes uninodulaires

Infiltration Pneumonique

AUTEURS	Nombre de cas	Nombre de résections	% de gens en vie $\geq$ 1 an	% de gens en vie au bout de 2 ans	% de gens en vie au bout de 5 ans
SORS (1969)	7 3 MN 4 UN	1 UN			14 %
LUDINGTON et coll (1970)	41 10 UN 10 MN 4 masses hilaires 13 infiltrat. pneumon.	20 10 UN 10 MN	70 % UN 20 % MN	60 % UN 20 % MN	30 % UN
GALY et MARCQ (1973)	29 14 UN 8 MN 2 infiltrat. pneumon.	25 10 UN 7 MN 2 infiltrat. pneumon.		41 % UN	27,5 % UN

MN : formes multinodulaires

UN : formes uninodulaires

Infiltration Pneumonique

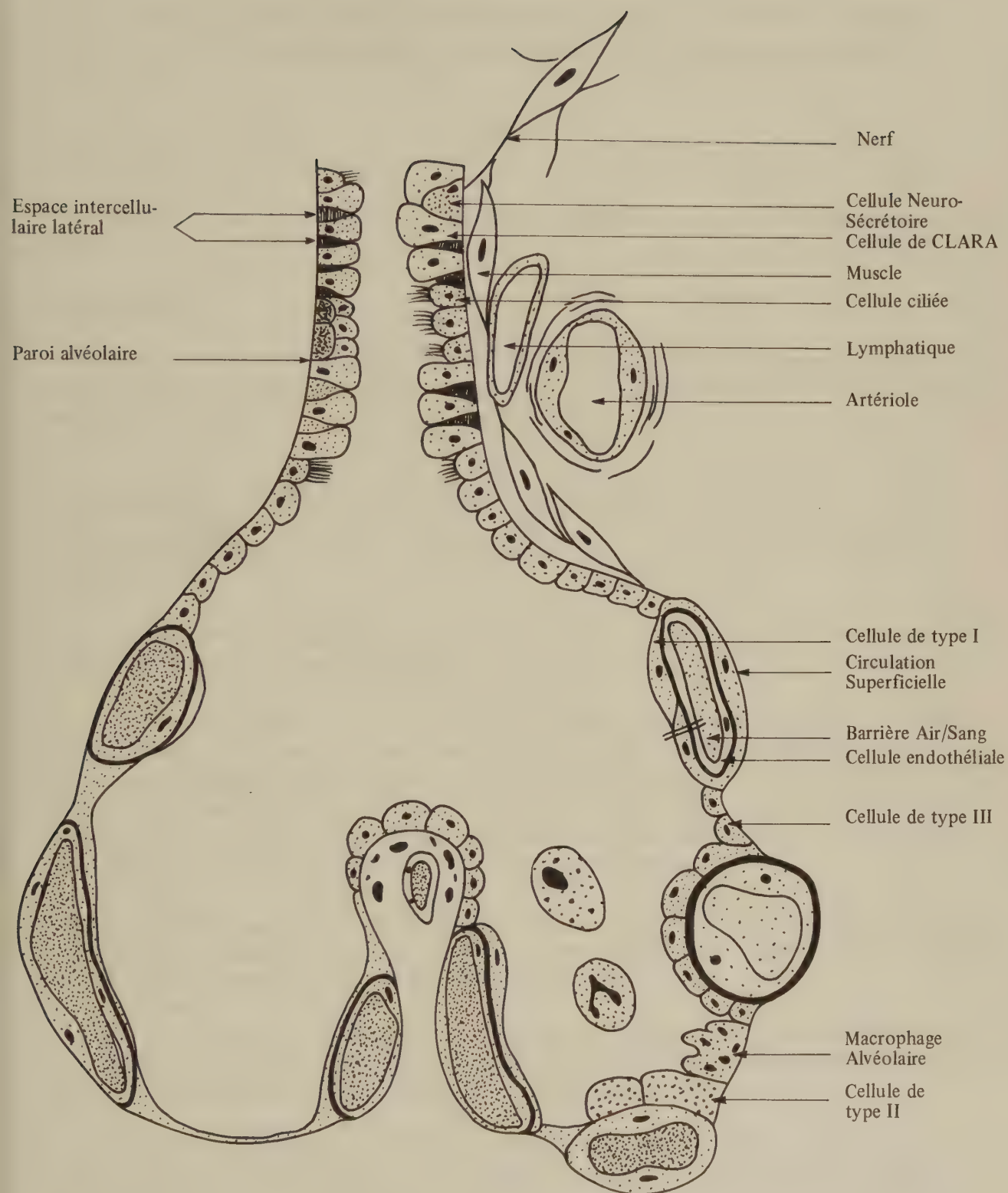


Figure N° 10 : Éléments cellulaires de la bronchiole terminale et du sac alvéolaire

CHAPITRE III

ESSAI D'APPRECIATION HISTOLOGIQUE DE LA NATURE, DE L'ORIGINE ET DU COMPORTEMENT DES REVETEMENTS ALVEOLAIRES MALINS

Ce chapitre voudrait avoir deux buts :

— Répondre à la quatrième question de C. SORS : S'agit-il d'un cancer bronchiolaire ou alvéolaire ?

et d'autre part,

— Essayer de rechercher si certains caractères histologiques, constatés à l'examen des pièces opératoires, peuvent renseigner sur l'évolutivité de ce cancer et sur sa proportion à s'étendre localement ou à disséminer par voie sanguine et lymphatique.

I – S'AGIT-IL D'UN CANCER BRONCHIOLAIRE OU ALVEOLAIRE ?

Il est certain qu'il est impossible au clinicien d'avoir une idée particulière et fondée sur cette interrogation.

Nous nous référons donc aux données les plus récentes que nous avons pu trouver dans la littérature et nous les exposerons telles quelles.

Il faut d'ailleurs considérer que la conception anatomique actuelle de la bronchiole terminale et de l'alvéole, n'incite pas le lecteur à pouvoir faire un choix idéologique. En effet, si la présence de cellules de type muqueux est évidente jusqu'aux abords du canal alvéolaire, on trouve, dans la bronchiole et dans la paroi alvéolaire, des éléments dont le rôle fonctionnel n'est pas parfaitement élucidé. C'est ainsi que l'élaboration du surfactant paraît être à la fois, et à des divers stades, le fait des cellules de CLARA et des pneumocytes granuleux.

Nous reproduisons à titre de rappel le schéma fourni par ROSAN R.C. (Chest. 69 : 2 fév 76, suppl. p. 255) et qui résume la topographie et le type des différents éléments cellulaires depuis la bronchiole terminale jusqu'au fond du sac alvéolaire (Fig. 10).

La présence de surfactant ou, du moins, d'une exsudation de la tumeur ayant ses caractères biochimiques, ne paraît donc pas pouvoir être actuellement un argument définitif pour attribuer à la bronchiole ou à l'alvéole l'origine des cellules malignes.

Nous résumerons brièvement, d'une part, les constatations expérimentales de l'adénomatose provoquée chez la souris et surtout les constatations au microscope électronique, qui nous paraissent beaucoup plus intéressantes, car ce sont des constatations cytologiques faites sur les cellules bronchiolo-alvéolaires humaines.

A – Les constatations expérimentales :

a) Origine du surfactant dans les adénomatoses chimiquement provoquées chez le rat.

Nous rapportons deux études expérimentales, portant sur le métabolisme des phospholipides dans les adénomatoses pulmonaires et la biosynthèse du surfactant, études qui ont été faites par C. SNYDER, B. MALONE, P. NETTESHEIM et F. SNYDER (cancer Research. 33, 2437-2443, 1973) pour l'une et par D. KLASS, E. LESPERANCE et A. NAIMARK pour l'autre, (Chest. 67 : 2, Feb. 1975 suppl. p. 375), à partir d'adénomes provoqués, chez la souris, par l'injection d'uréthane.

1) Les adénomes pulmonaires de la souris induits par l'Uréthane, contiennent des quantités significatives de phosphatidylcholine non saturé, le principal constituant du surfactant pulmonaire. Les préparations homogènes, en présence de différents facteurs dont l'acide palmitique marqué, suggère que les cellules épithéliales alvéolaires de type II, qui comprennent l'adénome pulmonaire, contiennent un système enzymatique capable de produire du phosphatidylcholine non saturé.

Le carcinome "cellulaire squameux" aussi bien que l'adénome est une tumeur de l'appareil respiratoire et les deux sont induits par un carcinogène chimique ; mais l'adénome est un néoplasme primitif bien différencié proliférant lentement à partir des cellules épithéliales, alors que le carcinome "cellulaire squameux" est une tumeur transplantée et contient une variété de cellules différenciées et non différenciées qui poussent rapidement.

Les cellules alvéolaires de type II provenant de l'adénome induit par l'uréthane, contiennent et sont capables d'incorporer de grandes quantités d'acide palmitique de la portion lipidique du surfactant alors que le poumon normal et le carcinome "cellulaire squameux" incorporent aussi l'acide palmitique mais à un taux plus bas.

L'histologie des adénomes représentatifs, utilisés dans ces expériences, montrait que même les plus grosses tumeurs étaient composées d'une population cellulaire homogène.

La plupart des adénomes étaient de type plein plutôt que papillaire. Le microscope électronique révéla que les tumeurs étaient composées d'un type cellulaire prédominant, similaire à celui décrit par les autres chercheurs, et qui contient fréquemment des corps lamellaires et est indiscernable individuellement des cellules épithéliales alvéolaires de type II, dans le poumon de la souris normale.

Dans la composition lipidique, les auteurs ont trouvé que les lipides totaux comprenaient 36 % du poids sec de l'adénome. Leurs données montrent que l'adénome, induit par l'uréthane, et composé de cellules alvéolaires de type II, contient des quantités significatives de 1,2 dipalmitoyl-sn-glycéro-3-phosphorylcholine, c'est-à-dire une molécule idéalement appropriée à la confection exigée du surfactant.

De ces observations expérimentales, SNYDER C. et Coll. montrent que l'incorporation effective de l'acide palmitique marqué en position 1 et 2 du phosphatidylcholine par les homogénats d'adénomes pulmonaires de souris ne peut être fortuite et que cela apporte une preuve supplémentaire quant au rôle des cellules épithéliales alvéolaires de type II comme source enzymatique du surfactant pulmonaire.

Bien que l'adénome soit une tumeur, le fait que ses cellules individuelles soient similaires aux cellules épithéliales normales de type II et que l'incorporation d'acide palmitique marqué dans le phosphatidylcholine soit différent de celui du carcinome "cellulaire squameux" indique qu'il devrait être un système utile pour élucider les mécanismes biochimiques responsables de la biosynthèse du surfactant pulmonaire à la fois dans le poumon normal et cancéreux;

2) Les cellules pulmonaires produisent une lipoprotéine, pulmonary surface active material (PSAM), le surfactant, qui maintient la stabilité alvéolaire. Les facteurs morphologiques font penser que les cellules alvéolaires de type II seraient le lieu de synthèse de cette substance, mais les problèmes posés par la préparation des échantillons de ces cellules en grande quantité, font que la confirmation biochimique de cette hypothèse soit impossible.

Les adénomatoses pulmonaires peuvent être provoquées chez la souris par l'injection d'uréthane, et les cellules de ces tumeurs ont une similitude morphologique frappante avec les cellules de type II. D. KLASS et Collaborateurs, (Chest. 67, 2, Feb. 1975 suppl. p. 375) par conséquent ont posé la question suivante, "est-ce que la fonction de ces cellules tumorales présente quelque rapport avec la synthèse du surfactant, comme l'apparence semble le suggérer ? Si oui, la facilité d'obtention de grandes quantités de cellules à partir de ces tumeurs, pourrait fournir un modèle pratique pour l'étude du métabolisme du surfactant.

Le microscope électronique révèle que les tumeurs sont composées de cellules ayant l'apparence des pneumocytes alvéolaires de type II. Ces cellules alvéolaires contiennent des corps d'inclusions différents de tous les autres dans l'organisme. Ils ont à peu près la taille et l'aspect de mitochondries, mais ils passent par des phases de "transformation lamellaire" au cours desquelles la substance granulaire fine disparaît, les morcellements se fusionnent, le sac se plisse et la structure devient dense. Probablement, la substance granulaire contenue à l'intérieur, passe-t-elle à travers la membrane cellulaire et se répand-elle à la surface.

En comparaison du tissu pulmonaire normal, les auteurs trouvent que les tumeurs, sur un poids sec de base, ont une quantité similaire de phospholipides saturés et non saturés et ils trouvent qu'elles incorporent l'acide palmitique marqué, dans ces fractions, avec une égale avidité.

Lorsque le métabolisme de ces tumeurs est examiné sur un temps assez long, il apparaît que, à la différence du tissu normal, il y a une augmentation marquée dans les sommes relatives de lipides totaux, de phospholipides saturés et non saturés.

Dans le même intervalle de temps, des augmentations parallèles sont vues dans l'incorporation de carbone dans les phospholipides saturés ; ces paramètres restent stables avec le temps dans le tissu normal.

D. KLASS et Collaborateurs montrent une certaine réticence à accepter le critère du métabolisme des phospholipides saturés comme signe ultime de la capacité à synthétiser du surfactant pulmonaire. En l'absence d'un marqueur plus déterminant, cependant, ils reconnaissent que l'incorporation active de l'acide palmitique marqué dans les phospholipides saturés est une indication qualitative de synthèse du surfactant. Par conséquent, ces tumeurs fonctionnent d'une façon analogue à ce qui devrait être attendu des cellules types II. Leurs découvertes confirment les données de SNYDER C. et Collaborateurs (Cancer Research 33 : 2437-2443, 1973) à cet égard. Les différences dans les taux de traceurs incorporés dans les différentes fractions, entre les deux expériences, résultent probablement de causes méthodologiques.

Ils sont incapables d'expliquer les variations fonction du temps qu'ils ont trouvé dans le métabolisme lipidique des tumeurs. Il est concevable qu'un ou plusieurs facteurs qui contrôlent normalement le taux de synthèse des phospholipides saturés, n'agit pas dans les adénomes.

En résumé, les auteurs ont trouvé que l'activité métabolique des adénomes pulmonaires est similaire qualitativement à ce qu'on pouvait s'attendre à trouver dans les cellules vouées à la synthèse du surfactant pulmonaire. Une relation entre les cellules alvéolaires de type II et le métabolisme du PSAM est soutenue par cette découverte et l'usage de ces cellules tumorales pour l'étude des facteurs contrôlant, sa synthèse et sa sécrétion, semble une entreprise raisonnable.

b) Rôle des cellules de CLARA :

Des données ultrastructurales récentes ont permis à P. SMITH et Collaborateurs (Thorax 29 : 2 March. 1974, p. 147) au cours d'une étude expérimentale faite sur le rat livré à des injections de chlorphentermine, de montrer que si la cellule de CLARA n'était pas l'unique point de départ du surfactant, elle en était une source possible.

Ces auteurs ont étudié, en 1974, l'ultrastructure des cellules de CLARA cellules bronchiolaires surtout terminales, chez le rat soumis à des injections quotidiennes de chlorphentermine, un traitement qui s'est révélé produire des grandes quantités de phospholipides dans les espaces alvéolaires.

Si les cellules de CLARA sont responsables de la synthèse du surfactant pulmonaire, on pouvait s'attendre à des altérations dans leur structure et dans leur fréquence, dans les conditions précitées.

Le microscope électronique montre la présence de grosses inclusions dans le cytoplasme des cellules de CLARA, inclusions qui ont un diamètre moyen de 4130 nm et qui sont donc de très loin plus grandes qu'aucune inclusion trouvée dans ces cellules. Elles sont de deux types, des corps denses homogènes et des structures lamellaires. Aux grossissements intermédiaires, les corps denses présentent une apparence pointillée qui, à un grossissement plus élevé, semble être dû à un arrangement régulier de minces globules hexagonaux ou de tubes. La configuration tubulaire est restreinte à la périphérie des corps. Les inclusions lamellaires, d'autre part, se compose d'un centre dense homogène entouré par des lamelles concentriques électroniquement denses, la distance interlamellaire augmentant vers la périphérie.

D'autre part, il y a la preuve d'une activité métabolique dans les cellules de CLARA, dans lesquelles, les mitochondries et le réticulum endoplasmique lisse et rugueux sont anormalement abondants.

Cependant, les pôles apicaux de ces cellules ne deviennent pas protubérants comme chez le rat normal et hypoxique.

Cette étude a confirmé l'opinion d'autres chercheurs, c'est-à-dire que la cellule de CLARA est une cellule sécrétoire active. Ainsi, elle contient un appareil de Golgi proéminent et abondant, un réticulum endoplasmique rugueux et lisse. Les cisternae de ces trois composants contiennent une substance pâle et amorphe qui peut être un produit de sécrétion. Ceci suggère soit que trois produits de sécrétion différents sont fournis par la cellule soit que les trois composants cellulaires sont concernés dans les différentes étapes de la synthèse d'un produit unique. La ballonisation et le détachement des bords des cisternae du réticulum endoplasmique rugueux est probablement le mécanisme par lequel le produit synthétique, à l'intérieur des cisternae, est relâché dans le cytoplasme.

Les vésicules contenant la même substance terne amorphe sont étroitement associées avec l'appareil de Golgi et sont soit fondues avec soit détachées des faisceaux de Golgi. Cette observation est en accord avec l'opinion largement reconnue que les précurseurs de sécrétion, dans de nombreuses cellules, fusionnent avec le corps de Golgi, sont couplés et sont alors libérés comme produit fini. P. SMITH et collaborateurs pensent que, dans la zone centrale de la cellule de CLARA, les précurseurs de la sécrétion sont produits dans le réticulum endoplasmique rugueux et lisse et sont couplés dans l'appareil de Golgi. Le produit synthétisé final est contenu à l'intérieur de membranes en forme de baguette alors détachées de l'appareil de Golgi et accumulées au sommet de la cellule. Ici, les membranes ne se fondent pas pour former des granules sécrétoires, comme cela se présente dans de nombreuses cellules sécrétoires.

Au lieu de cela, la région apicale du cytoplasme bombe en masse dans la lumière bronchiolaire sous forme d'une protubérance apicale, équivalente des apophyses cytoplasmiques en forme de massue vues en lumière microscopique. La coiffe apicale est alors expulsée dans la bronchiole où le réticulum endoplasmique se rompt, permettant probablement à la sécrétion de diffuser dans le cytoplasme environnant. L'îlot amorphe de cytoplasme ainsi produit se désintègre alors, relâchant par ce moyen le produit de sécrétion dans la lumière de la bronchiole. Le mode de sécrétion de la cellule de CLARA est donc un type de sécrétion apocrine.

L'administration continue de chlorphentermine met en lumière l'accumulation de gros macrophages mousseux dans les espaces alvéolaires. Le microscope électronique a montré que les espaces alvéolaires contiennent un grand nombre de treillis phospholipidiques et que les macrophages paraissent ingérer cette substance qui s'accumule dans leur cytoplasme sous la forme d'inclusions lamellaires irrégulières. Les macrophages se désintègrent alors, dégageant des débris de cytoplasme et de structures lamellaires dans les espaces alvéolaires et les conduits. Les inclusions lamellaires trouvent également leur passage dans les cellules alvéolaires épithéliales de type I et dans l'endothélium capillaire. Parce que les cellules épithéliales alvéolaires de type II ou pneumocytes granuleux sont anormalement nombreuses, cela laisse supposer que les phospholipides alvéolaires dans le poumon chlorphen terminé proviennent de l'hyperactivité de ces cellules. Pendant de nombreuses années, le pneumocyte granuleux a été considéré comme la seule source de surfactant pulmonaire lequel était accumulé dans des corps lamellaires caractéristiques. Cette hypothèse était adoptée parce que pendant le développement embryologique, une chute dans la tension de surface au niveau des alvéoles coïncidait avec l'apparition des corps lamellaires, parce que les précurseurs radioactifs du surfactant sont absorbés par les pneumocytes granuleux et parce que les maladies entraînant un déficit en surfactant montrent aussi un manque de corps lamellaire. Cependant, l'hyperplasie frappante des cellules de CLARA, que les auteurs ont noté dans l'intoxication au chlorphentermine, suggère une seconde alternative, c'est que la cellule de CLARA produit le surfactant.

ETHERTON et Collaborateurs (Journal of Pathology, 1973, 109 Pv.) ont injecté de l'acide palmitique marqué, un précurseur radioactif du surfactant pulmonaire, chez la souris. Par la suite, le microscope électronique montra un taux maximal dans le réticulum endoplasmique des cellules de CLARA après trois minutes. Une grosse quantité se rencontrait aussi dans les pneumocytes granuleux, mais seulement après une heure. Cette observation, en plus des découvertes de P. SMITH et Collaborateurs, suggère fortement que la cellule de CLARA secrète le surfactant.

Les gros corps denses et les inclusions lamellaires qui se rencontrent dans les cellules de CLARA dans l'intoxication au chlorphentermine, est un trait anormal. De telles inclusions sont absentes chez le rat de contrôle, et, même chez les animaux sous hypoxie, elles sont extrêmement rares. Cependant, la structure hexagonale des corps denses, ressemble d'une manière plus proche, à l'état physique adopté par un mélange de phospholipides et d'eau, que ne le fait l'arrangement irrégulier, lâche et spiralé des corps lamellaires dans les pneumocytes granuleux. Il se peut que le métabolisme des cellules de CLARA soit altéré par le chlorphentermine de sorte que ces corps anormaux soient formés. A, l'inverse, une synthèse excessive de phospholipides peut conduire à son dépôt dans le cytoplasme des cellules de CLARA.

S'il est vrai que la cellule de CLARA secrète le surfactant pulmonaire, qu'elle est alors la fonction du pneumocyte granuleux ?

Il peut aussi produire du surfactant pulmonaire, peut-être de nature chimique différente, puisqu'il absorbe également de l'acide palmitique. Mais l'activité sécrétoire du pneumocyte granuleux n'a pas encore été démontrée d'une manière convaincante, et l'évidence d'une production de surfactant en faveur de ces cellules a maintenant été contre-balançée par une preuve opposante de poids. L'attention doit donc être amenée sur la cellule de CLARA comme source possible de cette substance.



B — Si nous avons été de simples traducteurs pour ces travaux expérimentaux, dont les conclusions sont malgré tout assez vagues, nous pensons par contre beaucoup plus intéressant de reproduire en détail les observations que donnent Charles KUHN dans son article de 1972 (Cancer 30 (4), 1107-1118, 1972).

Les constatations faites au microscope électronique dans les cancers bronchiolo-alvéolaires, comparaison avec les lésions inflammatoires simples.

Des études en microscopie électronique faites par KUHN C. (Cancer 30 (4), 1107-1118, 1972) et rapportées en 1972, ont contribué à montrer que l'aspect ultrastructural des cellules tumorales est comparable à celui des pneumocytes granuleux, ce qui confirmerait l'origine alvéolaire des éléments tumoraux.

Ces études portaient sur 11 cas de cancers bronchiolo-alvéolaires et les données étaient comparées avec le poumon normal et avec les biopsies de patients qui avaient une maladie pulmonaire diffuse.

Le poumon normal :
.....

Les pneumocytes granuleux (type cellulaire II) possèdent des inclusions sécrétoires caractéristiques qui consistent en "verticilles" de lamelles électroniquement denses, irrégulièrement espacés, enclos dans une "unit-membrane."

Les espaces séparant les lamelles apparaissent vides. Ces conclusions se développent à partir de corps multivésiculaires.

La bronchiole de l'homme possède 3 classes de cellules :

- des cellules endocrines décrites par BENSCH,
- des cellules ciliées ressemblant à celle décrites dans les grosses bronches ;

Le pôle apical de ces cellules se décompose en trois zones :

- Les cils et leurs corps basaux, immédiatement adjacents à la lumière.
- au-dessous des corps basaux, les mitochondries en nombre important.
- près du noyau, il y a un amas de granules denses, polymorphes, limités par une membrane. Quelques granules contiennent des lamelles, d'autres une matrice granulaire dense.

— des cellules bronchiolaires non-ciliées (cellules de CLARA) variant de la forme, cuboïdale, dans les bronchioles respiratoires d'ordre distal, à la forme "en colonne" dans les bronchioles non respiratoires. Leur pôle apical fait saillie au-dessus de celui des cellules ciliées et forme des microvilli épars.

Dans les bronchioles respiratoires les granules sécrétoires ont une structure uniforme avec une matrice finement granulaire, fortement colorée par le P.T.A. (phosphotungstic acid). Dans les bronchioles non respiratoires, les granules sont un peu plus variables, soit identiques aux précédents soit avec une matrice de densité variable.

Le poumon malade :

.....

L'épithélium cuboïde qui borde les alvéoles, comprend essentiellement des pneumocytes granuleux. Les espaces intercellulaires sont souvent agrandis. Le nombre d'inclusions lamellaires dans chaque cellule est plus variable que dans les pneumocytes granuleux normaux, mais de structure normale, hormis une petite minorité de cellules qui contiennent des inclusions denses, pleines, ressemblant à celles des cellules bronchiolaires non ciliées.

De plus, quelques cellules contiennent des granules cytoplasmiques de type non vu dans les cellules normales, comportant des vacuoles autophages typiques et des vacuoles limitées par une membrane contenant une matrice granulaire à l'intérieur de laquelle se rencontrent quelques faisceaux de lamelles concentriques régulièrement espacées.

Ces cellules ont souvent leur grand axe parallèle à la paroi alvéolaire et, bien qu'elles ne possèdent pas de longues extensions cytoplasmiques leur forme suggère qu'elles peuvent représenter les transitions entre les pneumocytes membraneux (type I) et granuleux.

D'autres traits cytoplasmiques anormaux de l'épithélium alvéolaire comportaient des cisternae de réticulum endoplasmique élargies un nombre accru de ribosomes libres, la présence occasionnelle de glycogène et des touffes de tonofibrilles.

Le carcinome bronchiolo-alvéolaire :

.....

Les cellules qui avaient été mentionnées comme ascendantes possible des carcinomes bronchiolo-alvéolaires, comprenaient des cellules ciliées, sécrétoires et en brosse des bronchioles, et des pneumocytes granuleux des espaces ventilées.

Les cellules bronchiolaires sécrétoires comprenaient à la fois des cellules en gobelet produisant du mucus, cellules qui sont probablement anormales dans les bronchioles, mais ne sont pas spécialement inhabituelles dans la bronchite chronique, et des cellules non ciliées (cellules de CLARA) qui élaborent une sécrétion inconnue.

Six des tumeurs de cette étude démontraient la preuve de la différenciation bronchiolaire :

Quatre produisaient du mucus et une de celles-ci avait aussi des granules ressemblant à ceux de cellules bronchiolaires normales non ciliées. Une tumeur avait des granules de ce dernier type, mais le microscope électronique apportait aussi la preuve d'une formation ciliée. Plusieurs cellules dans cette tumeur avaient des agrégats fibrogranuleux, précurseurs des cils et quelques cellules avaient des corps basaux. La formation d'un cil complet par la cellule carcinomateuse bronchiolo-alvéolaire est rare, mais la preuve de la différenciation incomplète envers les cellules ciliées, qui peut être établie par le microscope électronique, prouve de toute évidence que les cellules tumorales se rattachent à l'épithélium bronchiolaire.

Un autre cas avait seulement des granules ressemblant à ceux des cellules bronchiolaires non ciliées. L'aspect de ces granules n'est pas spécifique, mais l'affinité pour le P.T.A. et l'insolubilité dans les solvants lipidiques renforcent la preuve morphologique de similarité. Malheureusement, aucune coloration spécifique en lumière microscopique n'est disponible pour ces granules.

Les cinq autres cas avaient aussi des granules cytoplasmiques mais ils étaient souvent polymorphes et par conséquent difficiles à interpréter. De nombreux granules étaient composés de lamelles membraneuses inspirées des inclusions de surfactant des pneumocytes granuleux, et en quelque sorte se développant à partir des corps multivésiculaires.

Cependant, d'autres formes morphologiques de granules étaient trop fréquentes pour être ignorées. Deux interprétations sont plausibles. L'une est que les tumeurs surgissent de l'épithélium cuboïdal "métaplasique" communément vu dans le poumon malade.

Un tel épithélium se composait principalement de pneumocytes granuleux, mais quelques cellules contenaient des granules cytoplasmiques atypiques de morphologie variée ressemblant aux granules des cellules tumorales.

Cette explication s'accorde avec l'association de nombreux carcinomes bronchiolo-alvéolaires et des cicatrices pulmonaires.

Alternativement, les granules polymorphes peuvent représenter les granules périnucléaires hétérogènes des cellules ciliées.

Le surfactant pulmonaire, un produit de sécrétion des pneumocytes granuleux a été cherché dans deux carcinomes bronchiolo-alvéolaires et n'était détecté dans aucun.

L'analyse des sécrétion obtenues depuis un carcinomes bronchiolo-alvéolaire par lavage bronchique ne réussissait pas à démontrer un accroissement de phospholipides saturés sauf si la tumeur sécrétait du surfactant.

Ainsi, alors que les observations faites dans cette étude et celles rapportées dans la littérature n'écartent par aucun moyen l'origine des carcinomes bronchiolo-alvéolaires à partir des pneumocytes granuleux, par ailleurs leur histogénie n'est pas encore prouvée.

Les inclusions intranucléaires tubulaires décrites par COALSON (Am. Rev. Resp. Dis., 1970, 101) étaient encore trouvées dans cette étude. Les tubules semblent se former par invagination de la membrane nucléaire interne, croissent en agrégats d'une complexité considérable, et se brisent en fragments de membrane qui forment souvent des "verticilles". Un matériel dense occupait les espaces entre quelques uns des tubules. Ce matériel ressemblait à la lamina fibrosa, couche mince de matériel appliqué contre la surface interne de la membrane nucléaire. On présume que ce matériel restait simplement attaché à la membrane nucléaire comme s'il était invaginé.

Cette évolution ne semble pas vraisemblablement en rapport avec un agent viral et plus en accord avec un phénomène dégénératif.

Un tant soit peu d'inclusions nucléaires similaires ont été vues dans les adénomes de souris et les adénocarcinomes induits, in vitro, par l'exposition de tissu pulmonaire au méthyl cholanthrène, soulevant la question de savoir si les inclusions nucléaires sont une réponse pulmonaire spécifique aux carcinogènes. Ce qui paraît peu probable. Dans l'étude présente, les inclusions nucléaires tubulaires étaient vues non seulement dans les cellules tumorales et dans les pneumocytes granuleux non néoplasiques au voisinage de tumeurs, mais aussi dans les pneumocytes granuleux dans deux biopsies pulmonaires de patients sans preuve tumorale.

★ A la suite de ces faits expérimentaux et de ces études ultra-microscopiques, il semble donc que différents éléments cellulaires peuvent subir une transformation maligne et se répartir sur la surface alvéolaire, en respectant curieusement par ailleurs, l'aspect de celle-ci.

Ces formations prennent en certains points l'aspect adénomateux qui les a fait rapprocher des adénocarcinomes mais tous les types cellulaires de la bronchiole et de l'alvéole, à l'exception du pneumocyte membraneux, paraissent pouvoir être impliqués dans la constitution du carcinome bronchiolo-alvéolaire.

**II – PEUT-ON ENVISAGER L'EVOLUTION DE CE TYPE DE CANCER SUR LES DONNEES
HISTOLOGIQUES CONSTATEES A L'EXAMEN DES PIECES OPERATOIRES ?**

Il a été essayé, comme l'ont fait GALY et MARQ (Rev. Franç. Mal. Resp., 1973, I, n° 5-6 pp. 665-682), de séparer les différents types histologiques suivant 4 critères :

- type cellulaire, cubique ou cylindrique
- abondance des végétations et du caractère papillaire
- caractère sécrétoire
- aspect des cloisons alvéolaires tapissées par ces cellules.

Nous avons tenu compte évidemment, aussi, de l'envahissement ganglionnaire et des envahissements juxta-bronchiques intra-parenchymateux.

Le tableau qui suit précise les données microscopiques en corrélation avec le type macroscopique :

En analysant chaque critère histologique, on constate que le type cellulaire ne semble pas donner dans notre série, une indication particulière sur le pronostic :

Cellules cylindriques :	6 cas	----	mauvais pronostic :	3 cas
		----	bon pronostic :	3 cas
Cellules cubiques :	6 cas	----	mauvais pronostic :	2 cas
		----	bon pronostic :	4 cas
Cellules cubo-cylindriques :				
	1 cas	----	mauvais pronostic	

Si le type cubique semble correspondre à un pourcentage plus élevé d'évolution favorable, la série est trop minime pour permettre de porter un jugement d'ordre général.

(cf. fig. n° 11 et 12)

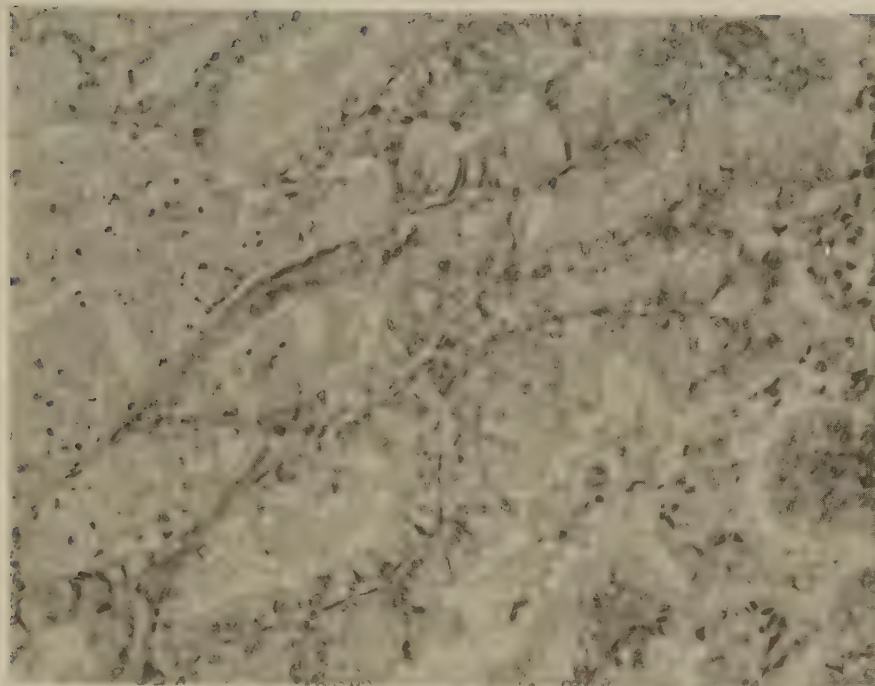


Figure N° 11 : (obs. n° 7, DEL... R.) Coupe N° AN 3912

CELLULES CUBIQUES tapissant régulièrement des parois alvéolaires qui restent minces, et possédant un caractère sécrétant très marqué.

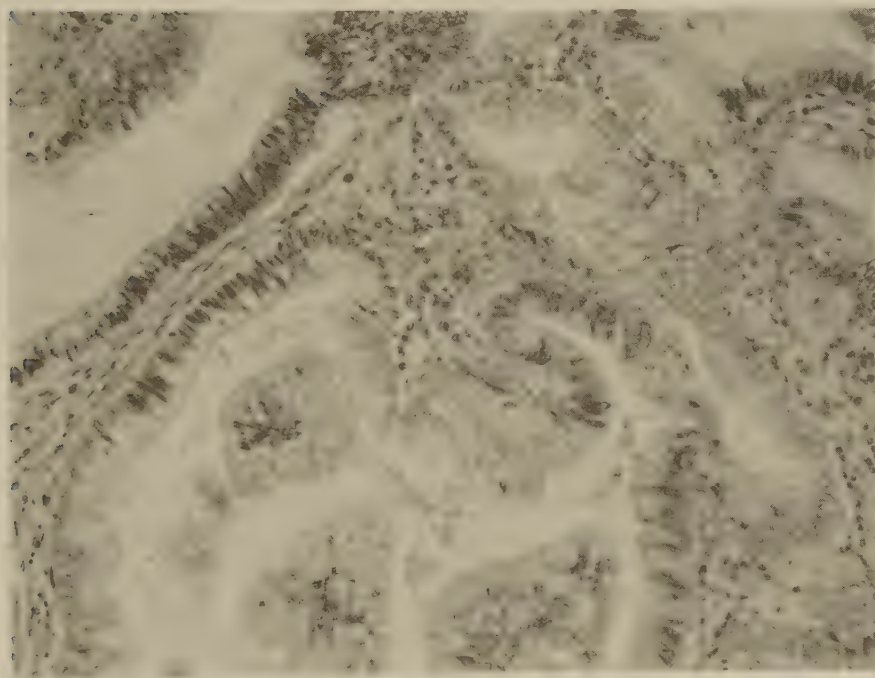


Figure N° 12 : (obs. n° 2, PIK... W.) Coupe n° 20 802/JF

CELLULES CYLINDRIQUES peu sécrétantes qui revêtent des cloisons alvéolaires minces, en une seule couche régulière. Caractère papillaire peu marqué.

SERVATIONS	Type cellulaire	Formations papillaires	Caractère sécrétoire	Cloisons alvéolaires	Aspects pluristratifiés avec tendance à l'étalement	Autres critères + rares	PRONOSTIC
N° 1 GUIL... Antoine (infiltration pulmonaire)	Cylindrique	+++	+++	grêles :			mauvais (< 1 an) récidive
N° 2 PIK... Wadislav (petit foyer rond - temps doublement long)	Cylindrique	+	+	grêles			très bon (> 15 ans)
N° 3 BOU... Elisabeth (pt foyer rond temps doublement long)	Cubique	+++	+	grêles			bon (> 5 ans)
N° 4 PET... M. Pauline (pt foyer rond tps doublement long)	Cylindrique	++	+	grêles	++	Calcosphérites +	très bon (> 10 ans)
N° 5 MUZ... André (pt foyer rond tps doublement long)	Cylindrique	+	++	épaisses	++	calcosphérites + envahissement ganglionnaire	bon (4 ans)
N° 6 GAR... Antoine (pt foyer rond tps doublement long)	Cubique	+		épaisses	+++	envahissement bronchique	très bon (10 ans)
N° 7 DEL... Raymond (pt foyer fond tps doublement long)	Cubique		+++	grêles	+		bon (8 ans) malgré récidive
N° 8 SAY... Omar (pt foyer rond tps doublement long)	Cubo-cylind.		+++	épaisses	+		mauvais (18 mois) diffusion
N° 9 PAR... P. Marcel (pt foyer rond tps doublement long)	Cubique	+	+++	épaisses ou grêles	+		bon (5 ans)

OBSERVATIONS	Type cellulaire	Formations papillaires	Caractère sécrétoire	Cloisons alvéolaires	Aspects pluri- stratifiés avec tendance à l'étalement	Autres critères + rares	PRONOSTIC
N° 10 S.. Eugénie (gros foyer rond tps doublement court)	Cylindrique	+++	+	grêles			mauvais (post-oper.)
N° 11 MOR.. Léon (gros foyer rond tps doublement court)	Cylindrique	+++		grêles		envahissement ganglionnaire	mauvais (2,5 ans) avec récidive
N° 12 JUR.. Maria (F. d'apparence initiale complexe)	Cubique	+++	++	épaisses		invasion pleurale	mauvais (18 mois)
N° 13 DEB.. Christine (F. d'apparence initiale complexe)	Cubique				+	invasion pleurale	mauvais (1 an)

Par contre, il semblerait que le caractère papillaire et l'abondance plus ou moins grande des végétations intra-alvéolaires soient en relation un peu plus étroite avec le pronostic et que les observations, où ces formations papillaires sont nombreuses, ont été entachés d'une mauvaise évolution.

+ + + :	nombreuses formations papillaires :	5 cas	----	mauvais pronostic 4
			----	bon pronostic 1
+ + :	présence de végétations papillaires :	1 cas	----	très bon pronostic
+	caractère faiblement papillaire :	4 cas	----	bon pronostic 4

On voit donc que dans les 5 observations. (3 en corrélation avec un épithélium cylindrique et 2 avec un type cellulaire cubique) qui présentent un grand nombre de végétations papillaires, 4 ont eu un mauvais pronostic dont 2 avec récurrence.
(cf. fig. n° 13 et 14)

Si l'abondance de la sécrétion muqueuse a été très péjorative dans trois de nos cas, il semble que ce caractère oriente vers le diagnostic d'une métastase :

+ + + :	Très sécrétant :	4 cas	----	mauvais pronostic :	2 avec récurrence
			----	bon pronostic :	2 (malgré 1 récurrence)
+ + :	Sécrétant :	2 cas	----	mauvais pronostic :	1 (invasion pleurale)
			----	bon pronostic :	1 (malgré envahissement ganglionnaire)
+	Faiblement sécrétant	4 cas	----	mauvais pronostic :	1 (post opératoire)
			----	bon pronostic :	3

En effet, si l'on excepte les 4 cas qui ont un caractère sécrétant peu marqué, on remarque que sur les 6 cas où la sécrétion muqueuse est abondante, 3 ont eu un pronostic sombre avec soit récurrence soit une invasion pleurale. Parmi les 3 autres, où le pronostic fût meilleur, on note quand même une récurrence et un envahissement ganglionnaire.

(cf. fig. n° 15 et 16)

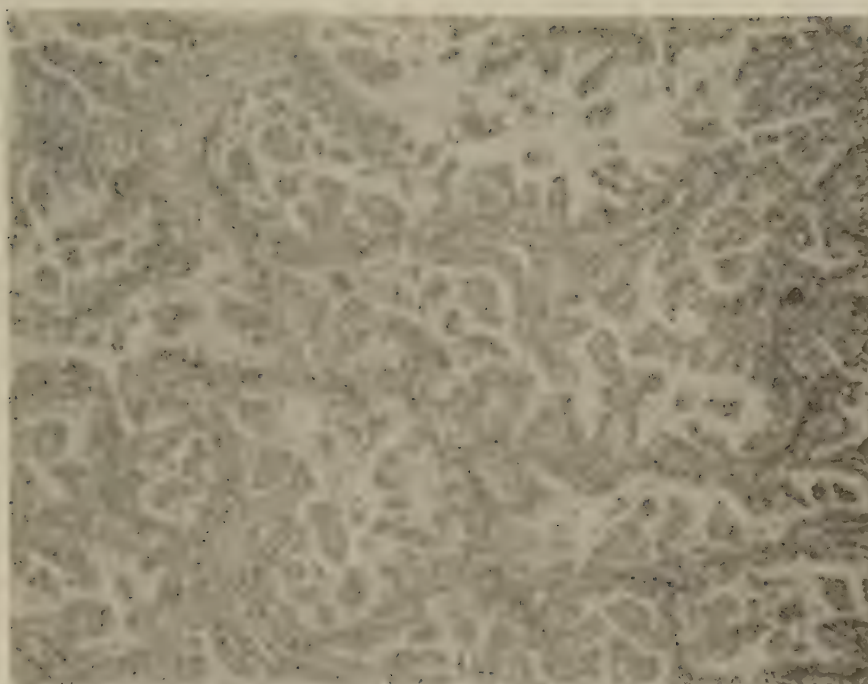


Figure N° 13 : (obs. n° 10, S... Eugénie) Coupe n° 49 996/JF

Cellules cylindriques, peu sécrétantes, tapissant régulièrement les alvéoles, qui restent grêles, et formant de très nombreuses PROJECTIONS PAPILLAIRES

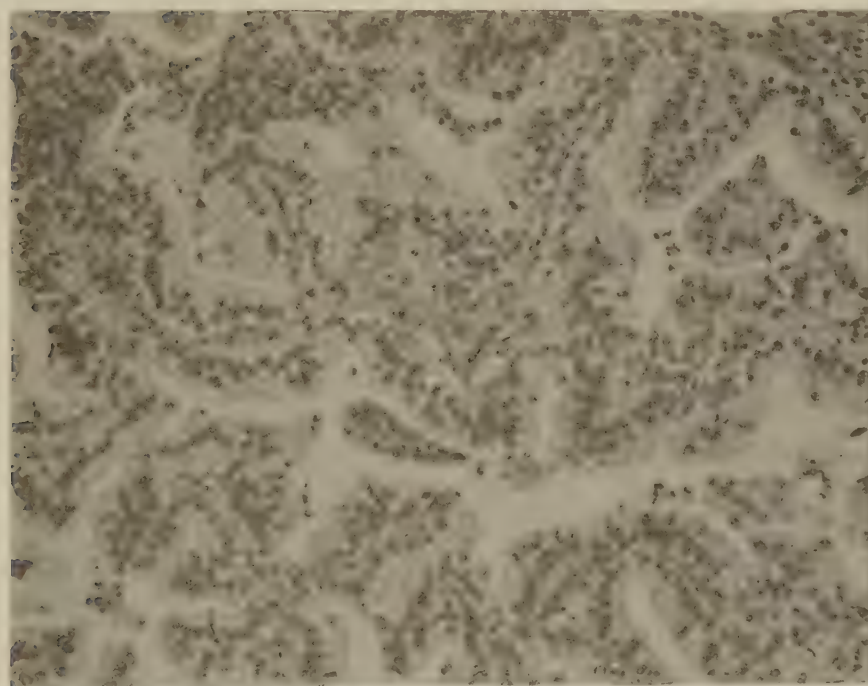


Figure N° 14 : (obs. n° 11, MOR... L.) Coupe n° AM 14962

Cellules cylindriques, hautes, claires, non sécrétantes disposées en une assise très souvent en petites VEGETATIONS PAPILLAIRES et tapissant diffusément les parois alvéolaires qui restent minces.

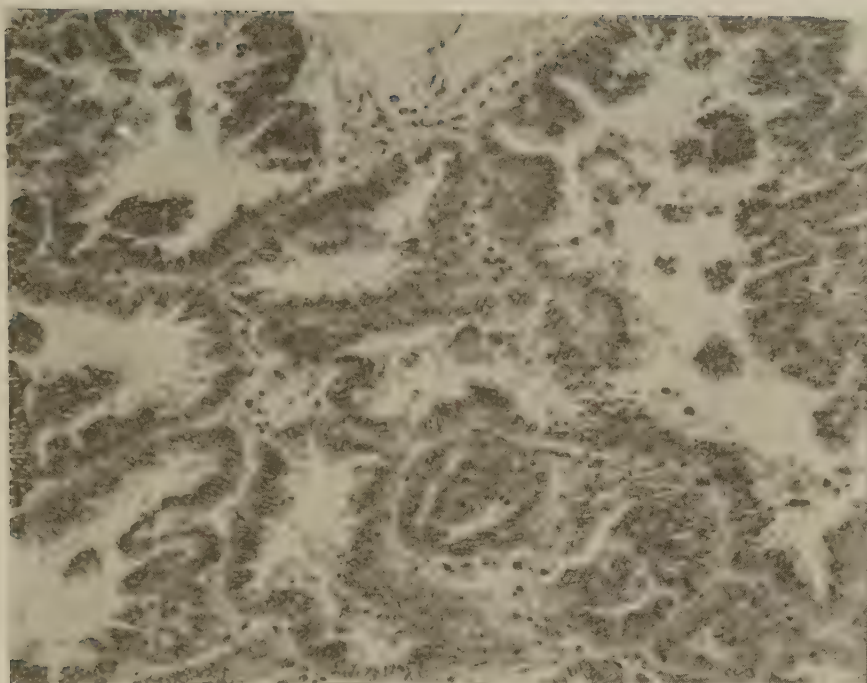


Figure N° 15 : (obs. n° 1, GUI... A.) Coupe N° JF/1583

Cellules cylindriques, TRES SECRETANTES,
tapissant régulièrement les cloisons alvéolaires
qui restent minces et formant de très nombreuses
projections papillaires.

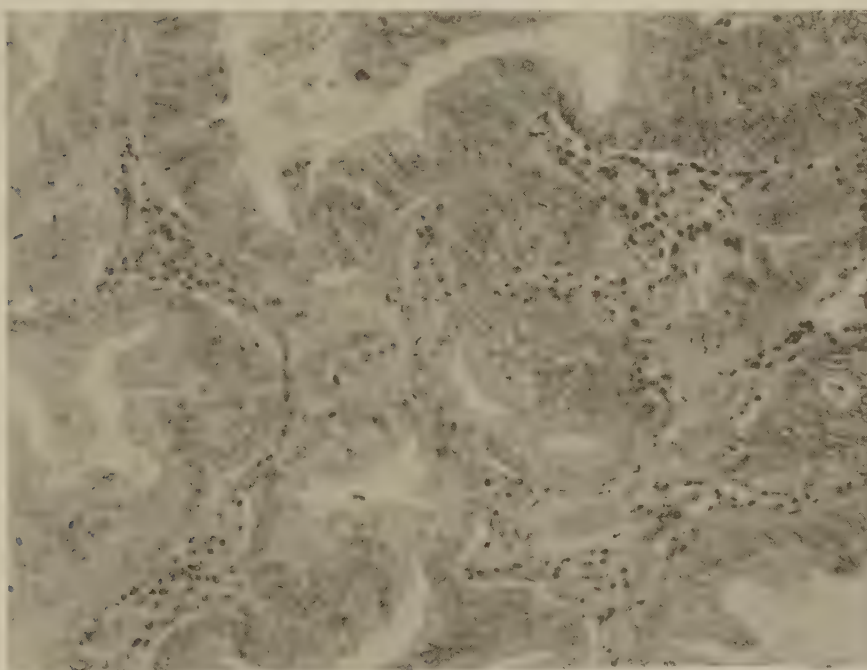


Figure N° 16 : (obs. n° 8, SAY... O.) Coupe n° AO 5167

Cellules cubo-cylindriques, TRES SECRETANTES,
recouvrant des alvéoles un peu épaissies et ne
prenant que très rarement un caractère papillaire.

Contrairement à ce que l'on pouvait attendre, l'aspect plus ou moins épaissi des parois alvéolaires n'est d'aucun secours pour juger du pronostic, encore qu'il faille admettre quelque réserve sur cette impression étant donné la brièveté de notre série.

Cloisons grêles :	7 cas	----	mauvais pronostic :	3
		----	bon pronostic :	4

Cloisons épaisses :	4 cas	----	mauvais pronostic :	2
		----	bon pronostic :	2

Cloisons épaisses ou grêles :		-----	bon pronostic :	1
-------------------------------	--	-------	-----------------	---

(cf. fig. n^o 17 et 18)

Enfin, quant à l'aspect pluristratifié avec parfois aspect pavimenteux, presque métaplasique, on ne peut pas dire que cette transformation traduise un pronostic défavorable puisqu'on l'observe bien plus dans des observations ayant eu une bonne évolution que dans des cas ayant récidivé ou diffusé.

+++ :	très pavimenteux :	1 cas	----	très bon pronostic (malgré envahissement bronchique)
-------	--------------------	-------	------	--

++ :	aspect pluristratifié :	2 cas	----	2 bons pronostics (malgré 1 envahissement ganglionnaire)
------	-------------------------	-------	------	--

+	:	tendance à la pluristratification :	
		4 cas	----

			bon pronostic 2 (malgré 1 récurrence)
			mauvais pronostic : 2 (avec 1 diffusion)

On peut faire la même remarque que pour le caractère sécrétant, en ce sens que ces aspects pluristratifiés prédisposent peut-être plus à la diffusion du processus cancéreux.

(cf. fig. n^o 19)

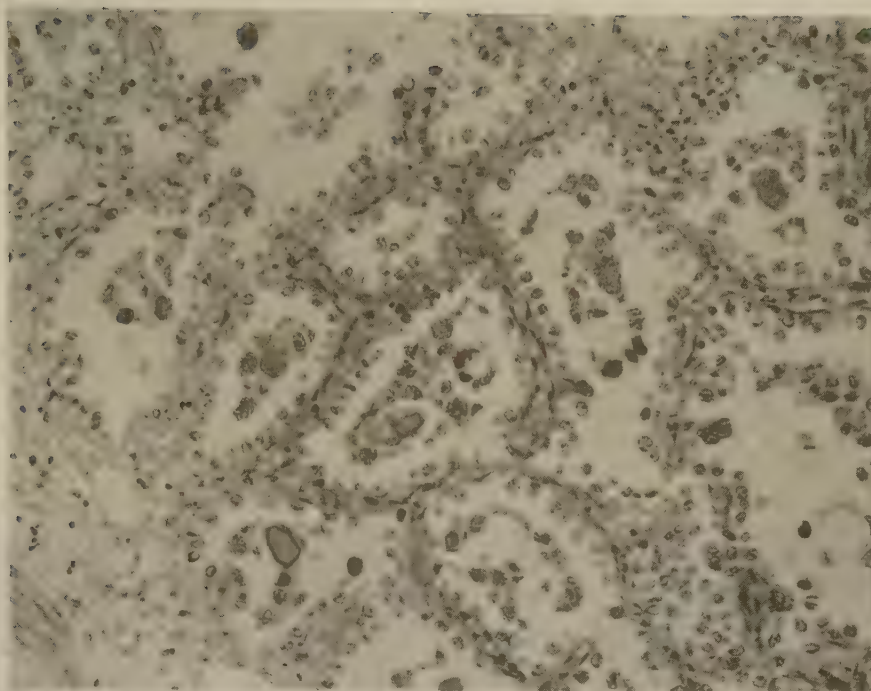


Figure N° 17 : (obs. n° 4, PET... M.P.) Coupe n° 54 117/JF

Cellules cylindriques de taille variable, soit petites en "battant de cloche" soit volumineuse à protoplasme clair dont beaucoup sont chargées de pigment d'origine sanguine : elles forment de petites végétations papillaires et si elles sont faiblement sécrétantes, elles recouvrent des cloisons alvéolaires qui restent MINCES, et tendent à prendre un aspect pavimenteux.

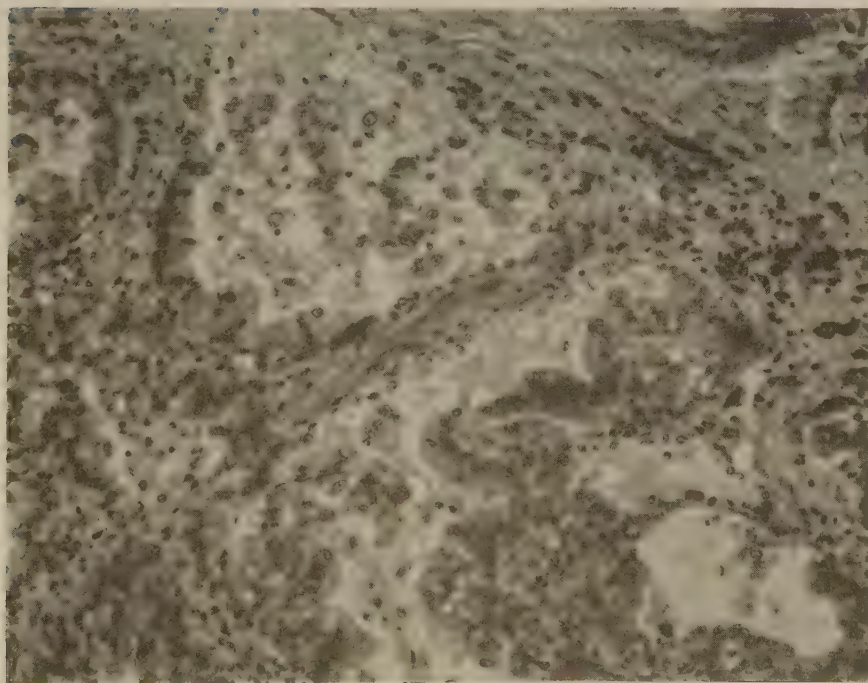


Figure N° 18 : (obs. n° 12, JUR... M.) Coupe N° AO 2890

Cellules cubiques présentant de nombreuses anomalies et de fréquentes mitoses. Elles forment de nombreux projections papillaires et apparaissent sécrétantes. Elles tapissent des cloisons alvéolaires EPAISSES.

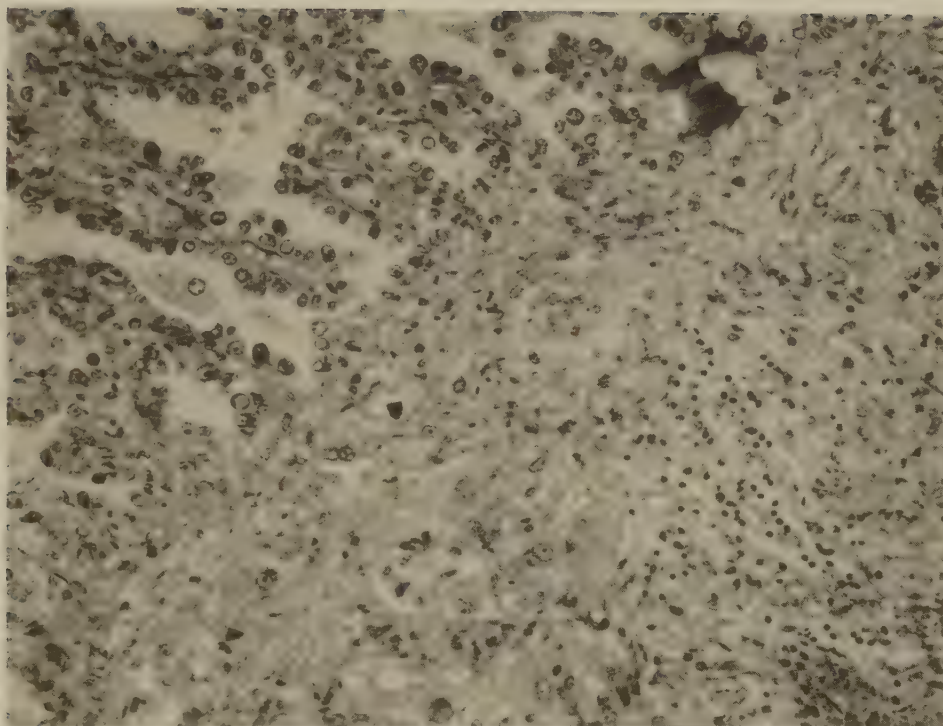


Figure N° 19 : (obs. n° 4, PET... M.P.) Coupe n° 54 117/JF

Par rapport à la coupe précédente de cette même observation, on remarque la tendance pavimenteuse que prennent certaines formations épithéliales au niveau des parois alvéolaires.

Commentaires de Monsieur le Professeur FEROLDI :

“Les observations que nous avons recueilli, nous permettent de reconnaître la plupart des caractères microscopiques décrits par les différents auteurs qui se sont occupés des carcinomes alvéolaires du parenchyme pulmonaire.

Dans tous les cas, nous retrouvons une structure intra-alvéolaire par des formations épithéliales unistratifiées revêtant régulièrement la paroi des alvéoles pulmonaires. Ces cellules épithéliales sont malgré tout, relativement polymorphes ; alors que dans certains cas on observe des cellules petites et cubiques avec un protoplasme clair et un noyau de faible volume, dans d’autres observations, les cellules sont nettement plus volumineuses, cylindriques, à noyau allongé plus ou moins riche en chromatine. Entre les deux types extrêmes, se voient différents aspects plus ou moins cubo-cylindriques. Ces cellules peuvent manifester un caractère sécrétoire et il n’est pas exceptionnel de rencontrer dans la cavité alvéolaire un liquide albumineux ou mucineux colorable par le Muci-Carmin ou la réaction de Mc-Manus.

A l’intérieur des cavités alvéolaires ainsi formées, se voient fréquemment de petites végétations, avec des axes conjonctifs grêles et le même revêtement épithélial, qui peuvent dans certains cas combler plus ou moins la cavité alvéolaire néoformée. Dans les axes conjonctifs de ces végétations se rencontrent parfois de petits calcosphérites, toujours en nombre relativement limité sur les cas que nous avons eu à observer.

A côté de cet aspect qui est seul vraiment caractéristique des carcinomes périphériques du poumon et qui sont retrouvés dans tous les cas observés, on peut voir différentes inflexions morphologiques.

Il s’agit habituellement d’aspects pluristratifiés au niveau de certaines parois alvéolaires, aspects pluristratifiés qui peuvent prendre la forme de véritables aspects pavimenteux presque métaplasiques dans certaines observations. Il ne semble pas que cette métamorphie traduise un pronostic particulièrement défavorable puisqu’on l’observe aussi bien dans des observations ayant évolué favorablement que dans des cas évoluant rapidement vers des récidives.

Il est assez exceptionnel de voir une infiltration des pédicules broncho-pulmonaires ou des cloisons ; nous l’avons vu dans deux observations qui correspondaient pour l’une à un envahissement d’un ganglion hilair, pour l’autre à un malade chez qui une invasion pleurale avec lymphangite carcinomateuse s’est développée dans les suites opératoires”.

★ Ce que l’on peut dire de ces confrontations histologiques avec l’évolution carcinologique, c’est qu’il n’y a aucun caractère typique cellulaire qui garantisse une bonne évolution ou au contraire qui fasse présumer une issue rapide.

Il semble donc, en définitive, que les critères les meilleurs aient été la taille modérée de la tumeur, son siège périphérique et la longueur de son immobilité. Et là encore, il existe cependant des éléments très désagréables, puisque dans l’observation DEL... Raymond, ce petit foyer que l’on avait pris pour un tuberculome, a provoqué après son ablation, un envahissement local très extensif, contraignant à une pneumonectomie et s’attaquant ensuite à des corps vertébraux.

Il n'en reste pas moins que le cancer bronchiolo-alvéolaire à cellules cylindriques peu actives et à localisation périphérique reste la forme de très loin la plus bénigne des cancers pulmonaires, bien qu'elle atteigne des sujets pourtant assez jeunes.

Quant aux formes à participation pleurale, elles nous ont semblé très différentes. Celles que nous avons vu, se rapprochent de celles décrites par LUDINGTON (Chest, 1972, 61, 622-628) ; leur évolution vers un envahissement pleural total, viscéral et pariétal, comme dans les mésothéliomes, est évidemment singulier. Il y a là d'ailleurs, aussi des aspects histologiques voisins entre certaines structures adénomateuses et les mésothéliomes malins. Cette similitude peut rendre équivoque la nature originelle de la tumeur maligne (obs. DEB... Christiane). L'autre observation (JUR... Maria) paraissant bien, elle, en raison des lésions initiales, ressortir du carcinome bronchiolo-alvéolaire.



CHAPITRE IV

ESSAI D'APPRECIATION CLINIQUE DU PRONOSTIC ET JUSTIFICATION DES INDICATIONS OPERATOIRES :

Les constatations qui ont précédé, tant dans notre série que dans celles qui sont publiées en France et à l'étranger, font apparaître qu'un nombre important de cancers bronchiolo-alvéolaires, bien que de nature maligne, ont une évolution lente et restent bien localisés. Si du fait de leur caractère cancéreux, ils sont capables de faire passer des cellules fertiles dans la circulation sanguine et provoquer des métastases et spécialement des métastases osseuses, la fréquence de ces essaimages en dehors du thorax n'est pas particulièrement courante, et ces métastases elles-mêmes ne sont pas toujours d'une gravité sans recours. En particulier dans l'observation PET... Marie-Pauline, la métastase de l'aile iliaque a été réséquée et cinq ans après, il n'y a pas eu d'incidents.

Par ailleurs dans les formes périphériques ou centro-lobulaires à évolution lente, l'envahissement ganglionnaire paraît exceptionnel. Bien que nous ayons un exemple malheureux de récurrence locale, il ne semble pas qu'après l'exérèse chirurgicale, le nombre des récurrences hilaires, malheureusement si fréquentes dans les cancers des grosses bronches, soit à redouter dans l'espèce qui nous intéresse.

Cette absence très fréquente d'adénopathie hilaire cancéreuse, fait aussi que les opérations sont techniquement plus faciles et permettent de se limiter au lobe intéressé.

De ces diverses circonstances favorables, s'ensuit que le pourcentage de survie, autour de 5 ans ou plus, est manifestement plus élevé dans le carcinome bronchiolo-alvéolaire que dans les autres espèces de cancer pulmonaire.

Dans ces conditions, on ne saisit pas bien quels sont les arguments qui s'opposent à une intervention. On peut cependant arguer que le diagnostic préalable n'est pas facile à établir. En effet la pauvreté des signes cliniques est habituelle et comme nous l'avons dit, c'est la radiologie systématique ou occasionnelle qui fait découvrir la masse tumorale, mais il est difficile d'aller plus loin dans l'identification de la nature de l'image ronde et dense située dans le poumon.

La radiologie, les bronchogrammes ne sont pas significatifs. La CYTOLOGIE est, dans les formes périphériques, la plupart du temps en défaut et bien plus encore la biopsie scalénique. L'endoscopie, par les méthodes traditionnelles ou le fibroscope, n'apportent pas de renseignements.

Dans ces conditions, on se trouve devant le problème du diagnostic d'une image ronde pulmonaire n'ayant aucun caractère spécifique. Il y a quelques années, devant de telles images et chez des sujets d'âge moyen, un des diagnostics d'élimination était le tuberculome, et pour cela, un certain nombre de phthisiologues faisaient des traitements d'épreuve qui, de toute façon, ne pouvaient pas être démonstratifs puisque très souvent, ils ne donnaient rien sur les masses caséeuses.

Reste enfin, et surtout, à l'heure actuelle, la métastase cancéreuse d'un carcinome de site inconnu. Il est évident que toutes les précautions doivent être prises pour découvrir une tumeur digestive, urinaire ou génitale qui pourrait être à l'origine de l'image ronde en cause. Ceci étant fait et rien n'étant trouvé, l'indication opératoire paraît formelle.

Quels sont, en effet, les inconvénients d'une exérèse partielle dans l'hypothèse d'une affection non cancéreuse ? Ils nous paraissent faibles. Certes, un tuberculome de petite taille peut être laissé en place mais ce n'est pas une faute thérapeutique que de l'enlever. Pour le kyste hydatique ou l'hamartochondrome, l'indication opératoire est formelle.

Pour les autres formes cancéreuses, type cancer bronchogénique qui, le plus souvent, a une traduction cytologique ou pour une métastase cancéreuse, l'indication opératoire est évidente.

La discussion, en réalité, se reporte, lorsqu'il s'agit d'une image radiologique moins définie, à des images nodulaires douteuses ou suspectes dans un poumon ou dans les deux poumons.

Il est certain qu'il n'est pas question d'opérer des formes disséminées présentant une expectoration séreuse ou séro-muqueuse importante et généralement munie d'une cytologie positive.

Mais il peut y avoir des formes beaucoup plus équivoques. Il est classique, en effet, de rappeler que le cancer bronchiolo-alvéolaire se développe de temps à autre sur des cicatrices pulmonaires de nature diverse, pneumoconiotique ou infectieuse. Dans ces conditions, il n'est pas toujours facile d'interpréter les images trabéculonodulaires ou certaines condensations irrégulières, mal réparties dans les deux champs pulmonaires, où siège également une image tumorale. Il est pensable que dans ces cas là, les conditions générales du patient doivent avoir une place déterminante dans la décision opératoire. Chez le sujets en bon état, dont la fonction cardio-respiratoire est suffisante, nous ne voyons pas quels sont les inconvénients d'une thoracotomie exploratrice. Si les conditions d'exérèse sont favorables, nous pensons qu'il faut la réaliser. Il ne semble pas que ce geste aggraverait beaucoup la situation s'il s'agit d'une adénomatose maligne diffuse à son début dont, de toute façon, l'évolution sera rapidement mortelle. Par contre, s'il s'agit d'un cancer bronchiolo-alvéolaire chez un empoussiéré, on peut avoir une survie de bonne qualité en ayant le courage d'entreprendre cette action thérapeutique. Pour aller à l'extrême, et puisque l'observation princeps de ce travail est un échec thérapeutique, il est permis de se demander si l'intervention qui a été pratiquée, était légitime. Il est difficile d'y répondre par oui ou non.

Pour notre part, nous avons la conviction qu'en l'absence d'intervention, la diffusion à l'autre côté se serait produite de la même façon. Par contre, cette intervention a, pour quelques mois, rassuré le patient dont l'expectoration constante et très abondante interdisait le repos de jour comme de nuit, par les quintes de toux et l'encombrement qu'elles provoquaient.

Pour conclure, nous pensons donc que toutes les images évocatrices du cancer bronchiolo-alvéolaire, à l'exclusion des formes multi-nodulaires, généralement pourvues d'une cytologie riche en cellules malignes, doivent faire discuter l'indication opératoire.



CONCLUSIONS

Ce travail rapporte 13 observations de patients portant des cancers bronchiolo-alvéolaires localisés et traités par résection pulmonaire partielle. La survie a dépassé 5 ans pour 46 % d'entre eux.

Ces carcinomes bronchiolo-alvéolaires primitifs présentaient 3 aspects radio-cliniques différents :

- Un cas exceptionnel d'infiltration à type pneumonique de la base avec expectoration abondante et identification de surfactant en grande quantité dans l'essorage de la pièce opératoire.
- Dix cas se présentant sous forme d'un foyer plus ou moins arrondi central ou périphérique dont huit avaient une taille inférieure ou égale à 4 cm mais dont deux dépassaient 6 cm et avaient un temps de doublement court.
- Deux cas dont les caractères radio-cliniques étaient disparates, l'un ayant d'abord eu l'aspect d'une cavité para-hilaire et l'autre évoquant une opacité lobaire inférieure accompagnée d'un épanchement pleural. Ces deux formes ont évolué vers un envahissement ultérieur total de la plèvre.

Il a été rapproché de ces cas, trois tumeurs pulmonaires enlevées par résection partielle ayant un aspect histologique comparable, mais qui étaient survenues chez des sujets ayant eu longtemps avant un cancer digestif certain ou supposé.

Comme les cancers bronchiolo-alvéolaires localisés, ces tumeurs probablement métastatiques n'ont souvent pas d'émission de cellules malignes dans les sécrétions bronchiques et la cytologie reste muette.

Du point de vue clinique, il est à remarquer que la proportion de femmes est plus importante dans cette forme de cancer que dans les cancers bronchogéniques primitifs (près de 39 % dans notre série), que la symptomatologie est souvent très pauvre et que la découverte de la tumeur se fait souvent à l'occasion du dépistage systématique (plus de 60 % dans cette série).

Du point de vue histologique, il a été tenté d'une part d'affecter à certains éléments cellulaires la responsabilité du cancer bronchiolo-alvéolaire, et d'autre part de rechercher s'il existe des éléments cellulaires comportant un pronostic meilleur ou plus mauvais. Les travaux expérimentaux et les recherches faites au microscope électronique semblent montrer que peuvent participer à ces tumeurs malignes les cellules muqueuses et ciliées de la terminaison bronchique, les cellules de CLARA et les pneumocytes granuleux de type II.

L'examen des pièces opératoires, tenant compte des caractères sécrétoires des cellules, de leur type cubique ou cylindrique, de leur disposition papillaire ou végétante n'a pas donné d'indication intéressante pour le pronostic.

L'épaississement des cloisons alvéolaires et la fusion de ces cloisons pour former des massifs cellulaires du type adénomateux paraît peut être donner une indication de malignité plus grande.

Du point de vue thérapeutique, en présence d'une image ronde pulmonaire, maintenant que la tuberculose est beaucoup plus rarement en question, l'indication d'exérèse paraît donc formelle après avoir pris, bien entendu, un certain nombre de précautions pour dépister un épithélioma viscéral primitif en évolution.

C'est l'exérèse par des opérations partielles, pour cancer bronchiolo-alvéolaire localisé, qui donne les meilleurs résultats en carcinologie pulmonaire (près de 50 % de survie à 5 ans dans cette série).

L'ablation des métastases donnant aussi des résultats très honorables.



Vu, le Directeur de l'U.E.R.
GRANGE-BLANCHE

B. SALLE

Le Président de la Thèse

Professeur J. BRUN

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LYON, le 21 Juillet 1976

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales,

D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1 — ADAMSON J.S., SENIOR R.M., and MERRIL T.
Alveolar cell carcinoma. An electron microscopic study.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1969, 100, 550-557
- 2 — ALEXANDER C.M., and CHU F.
Pulmonary adenomatosis complicated by lobar pneumonia.
Arch. Path., 43, pp. 92-101, 1947
- 3 — AMEUILLE, PRUVOST, LEMOINE, DEPIERRE, O. SCHWEISGUTH
Epithéliomatose respiratoire diffuse.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 62, pp. 176-178, 1946
- 4 — ARANY L.S.
Bronchiolar (Alveolar Cell) Carcinoma, Failure to Cause symptoms for More than 12 years.
Am. Rev. Tuberc., 78, 632, 1958
- 5 — AMSLER R., BRUX de J.
Carcinomatose bronchiolo-alvéolaire du poumon. (soit disant adénomatose maligne).
Arch. Anat. Path. 1956, 32, 107-112
- 6 — ARNDT J.H., Mc NAMARA J.J., and SEARS A.D.
Radiologic Manifestations of a Great Imitator : Bronchiolar Carcinoma of the Lung.
Texas Med. in Press, 1969
- 7 — ASKIN F.B., and KUHN C.
The cellular origin of pulmonary surfactant.
Lab. Invest., 25, 260-268, 1971
- 8 — ASKIN F.B., STILL M.S., and KUHN C.
The CLARA cell. Evidence against a role in pulmonary lipid synthesis.
Lab. Invest., 22, 490-491, 1970 (abstr.)
- 9 — ATKIN A., and WAGNER D.H.
Primary Carcinoma of the lung
JAMA, 106, 587-591, 1936
- 10 — AYNAUD M.
Origine vermineuse du cancer pulmonaire de la brebis.
C.R. Soc. Biologic, 95, pp. 1540-1942, 1926

- 11 – **AYNAUD M., PEYRON et FALCHETTI**
 Sur le cancer du poumon chez le mouton et ses liens étiologiques avec les lésions parasitaires et infectieuses.
 C.R. Académie des Sciences, 195, p. 342, 1932
- 12 – **AZZOPARDI A., and THURLBECK W.M.**
 The histochemistry of the non-ciliated bronchiolar epithelial cell.
 Am. Rev. Resp. Dis., 99, 516-525, 1969
- 13 – **BARNARD and DAY**
 Development of the Terminal air passages of the Human Lung.
 J. Path. and Bact., 45, p. 67, 1937
- 14 – **BATSAKIS J.C., JOHNSON H.A.**
 Generalized scleroderma involving lungs and liver with pulmonary adenocarcinoma.
 Archives of pathology (Chicago), 1960, 69, 633-638
- 15 – **BEAVER D.L., SHAPIRO J.L.**
 A consideration of chronic pulmonary parenchymal inflammation and alveolar cell carcinoma with regard to a possible etiologic relationship.
 Amer. J. Med., 1956, 21, 879-887
- 16 – **BELGRADE R., GOOD C.A., and WOOLNER L.B.**
 Alveolar cell carcinoma (terminal bronchiolar carcinoma).
 Radiology, 1962, 79, 789-797
- 17 – **BENNETT D'E., SASSER W.F., and FERGUSON T.B.**
 Adenocarcinoma of the lung in men : a clinicopathologic study of 100 cases.
 Cancer 1969, 23, 431-439
- 18 – **BENNETT D.E., et SASSER W.F.**
 Bronchiolar carcinoma : a valid clinicopathologic entity ? A study of 30 cases.
 Cancer (Philad.), 1969, 24, 876
- 19 – **BENSLEY R.D., and BENTLEY R.H.**
 Studies of the lining of the pulmonary alveoli of normal lungs of adult animals.
 Anat. Rec., 64, 41-49, 1935
- 20 – **BENSCH K.G., SCHAEFER K., and AVERY M.E.**
 Granular pneumocytes : electron microscopic evidence of their exocrine function.
 Science, 145, 1318-1964
- 21 – **BERNHARD W.**
 The detection and study of tumor viruses with the electron microscope.
 Cancer Res., 20, 712-27, 1960

- 22 — **BLIGH E.G., and DYER W.J.**
 Arapid method of Total Lipid Extraction and Purification.
 Can. J. Biochem. Physiol., 37, 911-917, 1959

- 23 — **BONNE C.**
 Morphological ressemblance of pulmonary adenomatosis (jaagziekte) in sheep and
 certains cases of cancer of the lung in man.
 Am. J. Cancer, 35, pp. 491-501, 1939

- 24 — **BORREL**
 Epithélioze infectieuses et épithélioma.
 Ann. Inst. Pasteur, 1903

- 25 — **BRAND H.M., and LIEBOW A.A.**
 Acinar type of atypical proliferation in the lung in relation to the canals of Lambert.
 Am. J. Path., 1957, 33, 582

- 26 — **BREMER J.L.**
 Post-natal development of the Alveolar in Mammals in Relation to the Problem Alveolar
 Phagocytes.
 Contrib. Embryol., 25, 83-110, 1935

- 27 — **BRIESE R.**
 Zur Kenntnis des primären Lungen Karzinoms mit statistischen Angaben.
 Frankfurt, Z. Path., 1920, 23, 48-55

- 28 — **BROUET G., MARCHE J., JULLIEN D.**
 Les localisations métastatiques bronchiques, pulmonaires et pleurales des cancers.
 Rev. Prat., 1965, 15, 301-317

- 29 — **BROUET G., CHRETIEN J., CORRE P.,**
 Carcinome alvéolaire mucipare du poumon avec expectoration profuse. Etude anatomo-
 clinique.
 Presse Méd., 1956, 64, 1548-1552

- 30 — **BRUN J., KOFMAN J., et MAGNIN F.**
 Les cancers broncho-pulmonaires, microscopiques, résignés ou non, précocément dépistés
 par la cytologie exfoliatrice.
 Poumon et Cœur, 1969, 25, 113-127

- 31 — **BRUN J., MOURIQUAND J., PERRIN-FAYOLLE M., KOFMAN J., PISON H.,
 MAGNIN F.**
 Le cyto-diagnostic au cours des cancers broncho-pulmonaires primitifs.
 Le poumon et le Cœur, Tome XXV, No 2, 1969, pp. 83-139

- 32 — BUBUS S., and ERWIN J.H.
Pulmonary Adenomatosis.
Am. J. Med., 7, 336-344, 1937
- 33 — BUCKINGHAM S., and AVERY M.E.
Time of appearance of lung surfactant in the foetal mouse.
Nature (Lond.) , 193, 688, 1962
- 34 — BUCKINGHAM S., HEINEMANN H.O., SOMMERS S.C., and Mc NARY W.F.
Phospholipid Synthesis in the large pulmonary alveolar cell.
Amer. J. Path., 48, 1027, 1966
- 35 — BURTIN P.
Le cancer alvéolaire du poumon.
Thèse Méd. Paris, 1953, Arnette, 56 p.
- 36 — CAN D. and SKINNER E.F., ROBBINS S.G., and KESSLER C.R.
Primary neoplasms of the lung.
Dis. Chest., 17, pp. 618-643, 1950
- 37 — CAPLAN H.
Honeycomb lung and malignant pulmonary adenomatosis in scleroderma.
Thorax (London), 1959, 14, 89-96
- 38 — CASILLI A.R., and WHITE H.J.
Rare forms of malignant lung tumors : report of three types.
Am. J. Clin. Path., 10, 623-641, 1940
- 39 — CLAGETT O.T., ALLEN T H., PAYNE WS., and WOOLNER LB.
The surgical treatment of pulmonary neoplasms.
A 10 years experience.
J. Thor. and Cardiovasc. Surg., 1964, 48, 391-407
- 40 — COALSON JJ.
Electron microscopy of neoplasms in the lung with special emphasis on the alveolar cell carcinoma.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1970, 101, pp. 181-197
- 41 — COLLINS DH., DARKE CS., and DODGE OG.
Scleroderma with honeycomb lungs and bronchiolar carcinoma.
Journal of pathology and bacteriology, 1958, 76, 531-540
- 42 — CORRIN B.
Phagocytic potential of pulmonary alveolar epithelium with particular reference to surfactant metabolism.
Thorax, 25, 110, 1970

43 — COWDRY EV., MARSH H.

Studies on the etiology of Jaagziekte.

1) Primary lesions.

J. Exp. Med., 1925, 42, 323-332

2) Origin of epithelial proliferation and subsequent changes.

J. Exp. Med., 1925, 42, 335-346

44 — COWDRY EV., MARSH H.

Comparative Pathology of South African Jaagziekte and Montana Progressive Pneumonia of Sheep.

J. Exp. Med., 1927, 45, 571-581

45 — CUBA-CAPARO A., DE LA VEGA E., and COPAIRA M.

Pulmonary adenomatosis in sheep : Benign and metastazing bronchiolar tumors.

Am. J. of Veter. Resp., 1961, 22, 673

46 — CUTZ E., and CONEN PE.

Ultrastructure and cytochemistry of CLARA cells

Am. J. Path., 62, 127-142, 1971

47 — DACIE JV., and HOYLE C.

Malignant adenomatosis (alveolar cell tumor) of the lung.

Brit. J. Tuberc., 36, pp. 534-551, 1935

48 — DAVIS NW., and SIMON TR.

Alveolar cell tumor of the lung.

Am. Rev. TB., 62, pp. 594-609, 1950

49 — DECKER HR.

Alveolar cell carcinoma of the lung (Pulmonary Adenomatosis).

J. Thoracic. Surg., 30, 230, 1955

50 — DE KOCK G.

Transformation of the lining of the pulmonary alveoli with special reference to adenomatosis in the lung (Jaagziekte) of sheep.

Am. J. Veter. Res., 1958, 19, 261

51 — DELARUE J., DEPIERRE R., HOUDARD

La métaplasie bronchique mucipare et ciliée du revêtement de l'alvéole pulmonaire.

A propos d'un poumon polykystique et adénomateux.

J. Franç. Méd. Chir. Thor., 1949, 3, 352-375

52 — DELARUE NC., GRAHAM EA.

Alveolar cell carcinoma of the lung.

A multicentric tumor of epithelial origin.

J. Thorac. Surg., 1949, 18, 237-251

- 53 — DELARUE NC., ANDERSON W., SAUNDERS P., and STARR J.
Bronchiolo-alveolar carcinoma.
A reappraisal after 24 years.
Cancer, 1972, 29, 90-97
- 54 — DEMUTH L.
Carcinome bronchiolo-alvéolaire du poumon.
Revue de la littérature.
Thèse Méd. Paris, 1969, dactylographiée.
- 55 — DENNIS JM., RABY WT., HILDENBRANDT EJC.
Pulmonary adenomatosis.
Ann. Int. Méd., 36, pp. 667-678, 1952
- 56 — DESPIERRES G.
Cancer alvéolaire et inhalation d'huiles industrielles.
J. Franç. Méd. Chir. Thor., 1965, 19, 561-567
- 57 — DILS RR., and HUBSCHER G.
Metabolism of Phospholipids III. The effect of Calcium Ions on the incorporation of
Labelled Choline into Rat-Liver Microsomes.
Biocim. Biophys. Acta, 46, 505-513, 1961
- 58 — DOBBINS P., SWENSON E., HACKETT R. and COALSON JJ.
Alveolar cell carcinoma.
Am. Rev. Resp. Dis., 107, 665-669, 1973
- 59 — DONNAY M.
Two cases of bronchiolo-alveolar carcinoma.
Acta Tuberc. Pneumol. Belg., 1971, 62, 139-158
- 60 — DUFOURT A., SANTY P., GALY P., TOURAINE RG., RIFFAT G.
Adénomatose ou cancer alvéolaire. Démembrement des aspects de prolifération
épithéliale de type bronchique intra-alvéolaire.
J. Franç. Méd. Chir. Thor., 1953, 7, 384-388
- 61 — DUFOURT A., SANTY P., GALY P., TOURAINE RG., RIFFAT G.
Adénomatose et soi-disant cancer alvéolaire. Les proliférations épithéliales intra-alvéolaires
de type bronchique.
Sem. Hôp. Paris, 1954, 20, 1.
- 62 — DUMON G., CHARPIN J.
Cancers secondaires du poumon et de la plèvre.
J. Franç. Méd. Chir. Thor., 1956, 10, 591-606

- 63 — DUNGALL N.
Epizootical Adenomatosis of the Lungs of sheep : Its relation to verminous Pneumonia and Jaagziekte.
Proc. Roy. Soc. Méd., 31, 497-505, 1938
- 64 — DURAN-REYNALS F. and coll.
Pulmonary adenomatosis complex in sheep.
Ann. New-Yor vAcad. Sc., 1958, 70, 726
- 65 — DYER NH.
Bronchiolar carcinoma : a case report with pulmonary function studies.
Thorax, 1967, 22, 260-264
- 66 — ECK H.
Das Sogenannte Alveolarzellkarzinom "Lugenadenomatose".
Leipzig, Georg Thienie, 1957
- 67 — EISMAYER G.
Über ein primäres Gallertkarzinom der Lunge.
Z. Krebsforsch., 1923, 21, 203-219
- 68 — EL GAZAYERLI M.
On the nature of the pulmonary alveolar lining and the origin of the alveolar phagocyte.
J. Path. and Bact., 1936, 43, 357
- 69 — ERBLAND JF., and MARINETTI GV.
The Enzymatic Acylation and Hydrolysis of Lysolecithin.
Biochim. Biophys. Acta, 106, 128-138, 1965
- 70 — EVEN R., SORS C.
Le cancer secondaire du poumon.
Rev. Prat., 1961, 11, 819-823
- 71 — EVEN R.
Les lymphangites néoplasiques pulmonaires.
Presse Méd., 1962, 70, 2787-2789
- 72 — EVERSOLE SL., and RIENHOFF WF.
Bronchiolar neoplasm and previously undescribed observations on the origin of bronchiolar carcinoma.
J. Thor. Surg., 1959, 37, 750.
- 73 — FAULKNER CS.
The role of the granular pneumocyte in surfactant metabolism.
Archives of Pathology, 87, 521, 1969

- 74 – **FAVRE et SAVY**
Pneumonie chronique syphilitique à type histologique d'épithélioma.
Pseudo-épithélioma syphilitique de l'adulte.
Arch. Méd. Exp. et Anat., 25, n^o 3, mai 1913
- 75 – **FINLEY D. and PARKER RW.**
Case Primary Cylindrical Epithelial Cell Tumor Lung.
Lancet I, 838, 1877
- 76 – **FISHER, JOHN H., and HOLLY WJ.**
Primary Alveolar cell carcinoma of the lung.
Arch. Path., 55, 162-170, 1953
- 77 – **FISHER W.**
Adenomatose und Krebsbildung bei chronischer Pneumonie des Meerschweinens.
Zentralbl. Allg. Path., 1956, 94, 555
- 78 – **FISHMAN AP., EPSTEIN BS., and GRAUZEL DM.**
Primary Alveolar Cell Carcinoma of the Lung with Pulmonary Sclerosis and right Heart Failure.
Am. Heart. J., 30, 309-313, 1945
- 79 – **FITZPATRICK HF., MILLER RE., EDGAR MS., and BEGG GF**
Bronchiolar carcinoma of the lung.
J. Thor. and Cardiovasc. Surg., 1961, 42, 310.
- 80 – **GAGNE FR.**
Pseudo-adénomatose pulmonaire, une nouvelle observation.
Bull. Ass. Franç. et Cancer, tome 37, pp. 266-272, 1950
- 81 – **GALY P., BAUD C., DUPREZ A.**
Prolifération épithéliale bronchique intra-alvéolaire. (adénomatoses et cancer).
Bull. Histo. Techn. Micro., 1947, 9, 175-179
- 82 – **GALY P., MARCQ M.**
Le carcinome bronchiolo-alvéolaire
Rev. Franç. Mal. Resp., 1973, I, n^o 5-6, pp. 665-682
- 83 – **GALY P., TOURAINE R.**
Diagnostic du cancer broncho-pulmonaire par l'examen histocytopathologique des produits d'aspiration bronchoscopique.
Lyon Médical, pp. 201-205 1952
- 84 – **GARSCHIN WG., PIGALEW JA**
Experimentelle Untersuchungen Über atypische epithal Wücherungen.
Zeits. f. Krebsforschung, 33, pp. 631, 1931

- 85 — GEEVER EF., NEUBUERGER KT., and DAVIS CL.
Pulmonary Alveolar Lining under various Pathological conditions.
Am. J. Path., 19, 913, 1943
- 86 — GELLER SA., TOKER C.
Pulmonary adenomatosis and peripheral adenocarcinoma of the Lung.
An ultrastructural demonstration of common morphologic features.
Arch. Pathol., 1969, 88, 148-154
- 87 — GEPTZ W.
Pulmonary adenomatosis. Report of case demonstrating Peculiar Histological changes
in certain Bronchioles.
Arch. Path., 52, 473-479, 1951
- 88 — GERNEZ-RIEUX Ch., BISERTE G., HAVEZ R., VOISIN C., CUVELIER R., et ROUSSEL P.
Intérêt de l'étude biochimique des protéines de l'expectoration dans le cancer bronchiolo-
alvéolaire.
J. Fr. Méd. et Chir. Thor., 1963, 17, 799-811
- 89 — GOOD CA., Mc DONALD JR., CLAGETT OT., and GRIFFITH ER.
Alveolar cell Tumors of the lung.
Am. J. Roent., 64, pp. 1-19, 1950
- 90 — GRADY HG., and STERVART HL.
Histogenesis of Induced Pulmonary Tumors in Mice.
Am. J. Path., 16, 417-432, 1940
- 91 — GRADY HG., and STERVART HL.
Origin of Induced pulmonary tumors in strain a mice.
Pub. Hlth. Resp. (Wash.), 1940, 55, 169-170
- 92 — GRIFFITH ER., Mc DONALD JR., Theron CLAGETT
Alveolar CELL tumor of the lungs.
Collected Papers of the Mayo Clinic, 42, pp. 456-458, 1950
- 93 — GRIFFITH ER.
Alveolar cell carcinoma of the Lung.
Thesis University of Minnesota.
J. Roent. and Rad. Therap., 64, I-II, 1950
- 94 — HARRIS and SCHOTTENBERG
Anlagen and rest tumors of the lung inclusive of "Mixed tumors".
Am. J. Path., 28, pp. 955-960, 1942

- 95 – HARRISSON RJ.
Bronchiolo-alveolar carcinoma and tuberculosis.
Proc. Roy. Soc. Méd., 1963, 56, 610-615
- 96 – HATFIELD WH., and HILL JE.
Pulmonary adenomatosis with a new laboratory finding.
Am. J. Roentg., 62, pp. 525-530, 1949
- 97 – HAWKINGS JA., HANSEN JE., and HOWBERT J.
A clinical study of Bronchiolar carcinoma.
Am. Rev. Resp. Dis., 88, I, 1963
- 98 – HEATH D., SMITH P., and HASLETON PS.
The effects of chlorphentermine on the rat lung.
Thorax, 28, 551, 1973
- 99 – HELMBOLDT CF., JUNGHEN EL., and CUBA-CAPARO A.
Pulmonary adenomatosis in the chichilla.
Am. J. Veter. Res., 1958, 19, 270
- 100 – HERBUT PA.
Alveolar cell tumor. Further evidence of its Bronchiolar Origin.
Arch. Path., 1946, 41, 175-184
- 101 – HERBUT PA.
Bronchiolar Origin of "Alveolar Cell Tumor" of the lung.
Am. J. Path., 20, 911-929, 1944
- 102 – HEWER TF
The matastatic origin of alveolar cell tumor of the lung.
J. Path. Bact., 1961, 81, 323-330
- 103 – HEWLETT TH., GOMEZ AC., AROUSTAN EM., and STEER A.
Bronchiolar carcinoma of the lung : review of 39 patients.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 48, 614-624, 1964
- 104 – HOLLOSI I., SZAM K., and GERO A.
Sklerodermias tudofibrosis es tudorak.
(Fibrose pulmonaire et cancer du poumon dans la sclérodermie).
Orvosi Hetilap (Budapest), 1960, 101, 1108-1111
- 105 – HUGUENIN R., DELARUE J.
Remarques sur les épithéliomas primitifs du poumon à cellules mucipares.
An. Anat. Path., 10, pp. 440-444, 1933

106 – HUKILL PB., STERN H.

Adenocarcinoma of the lung : histologic factors affecting prognosis.
A study of 38 patients with resection and 5 year follow-up.
Cancer, 1962, 15, 504-514

107 – HUTCHINSON HE.

Pulmonary adenomatosis and alveolar cell carcinoma : a review.
Cancer, 1952, 5, 884.

108 – IKEDA K.

Alveolar cell carcinoma of the lung.
Am. J. Clinical Path., 15, 50-63, 1945

109 – JONSSON SM., and HOUSER JM.

Scleroderma (Progressive systemic sclerosis) associated with cancer of the lung.
Brief review and report of a case.
New England Journal of Medecine (Boston), 1959, 255, 413-416

110 – KARRER HE

Electron Microscopic Study of the Bronchiolar Epithelium of Normal Mouse Lung.
Exp. Cell Res., 10, 237-241, 1956

111 – KENNAMER PA.,

Pulmonary Adenomatosis.
JAMA, 145, 815, 1951

112 – KENNEDY EP., and WEISS SB.

The function of cytidine Coenzymes in the Biosynthesis of Phospholipids.
J. Biol. Chem., 222, 193-214, 1956

113 – KENT J.V.

Primary Alveolar Carcinoma of the lung.
Brit. J. Radiol., 24, 216-220, 1951

114 – KING R.J., CLEMENTS J.A.

Surface active materials from dog lung. I Method of isolation.
Am. J. Physiol., 223, 707-714, 1972

115 – KING J.C., and CARROLL D.S.

Pulmonary Adenomatosis : a report of four cases.
Radiology, 55, 669, 1950

116 – KINSELLA D.L.

Bronchial cell atypias : a report of a preliminary study.
Correlating cytology with histology.
Cancer, 12, 463-472, 1959

- 117 – KLAUS M., REISS O.K., TOOLEY WH., and CLEMENTS J.A.
Alveolar epithelial cell mitochondria as source of the surface active lung lining.
Science, 137, 750, 1962
- 118 – KNUDSON R.J., HATCH H.B., MITCHELL W.T., and OCHSNER A.
Unusual cancer of the lung. Bronchiolar carcinoma of the lung.
Dis. of the Chest., 1965, 48, 628-633
- 119 – KRESS M.B.
Bronchiolo-alveolar tumors of the lung.
Bull. Hopkings Hosp., 1963, 112, 115-142
- 120 – KUHN C.
Fine structure of bronchiolo-alveolar cell carcinoma.
Cancer 30 (4), 1107-1118, 1972
- 121 – KUHN C.
Cytochemistry of pulmonary alveolar epithelial cells.
Amer. J. of Path., 53, 809-834, 1968
- 122 – LACKEY Robert W.
Pulmonary adenomatosis (alveolar cell tumors)
Radiology, 58, pp. 215-220, 1952.
- 123 – LADMAN A.J., and FINLEY T.N.
Electron microscopic observations of pulmonary surfactant and the cells which produce it.
Anat. Rec., 154, 372, 1966
- 124 – LAIPPLY T.C., SHERRICK J.C., and CAPE W.E.
Bronchiolar (alveolar cell) tumors.
AMA Arch. Path., 1955, 59, 35
- 125 – LAMPE I., ZATSKIN H.
Pulmonary Metastases of pseudo Adenomatosis Basal cell carcinoma Mucous and salivary Gland Tumor.
Radiology, 53, pp. 379-385, 1949
- 126 – LANDS W.E.M.
Metabolism of glycerolipids. II. The enzymatic Acylation of Lysolecithin.
J. Biol. Chem. 235, 2233-2237, 1960
- 127 – LEDUC M., RIVIERE THERET T.M., SAVINEL E. et DUTHOIT A.
Etude cytologique d'un cas d'épithélioma alvéolaire du poumon.
Revue Cytologie Clinique, 2, 27-40, 1969

- 128 — LIEBOW A.A.
Bronchiolo-alveolar Carcinoma.
Advances Internal. Med., 1960, 190, 330
- 129 — LIEBOW A.L.
Tumors of the lower respiratory tract in Atlas of Tumor pathology.
Washington Armed Forces Institute of Pathology Ed., 1952, fasc. 17
- 130 — LUCAM F.
La bouhite ou lymphomatose pulmonaire maligne du mouton.
Rec. Méd. Véter., pp. 118, 1942
- 131 — LUDINGTON L.G.
Bronchiolar carcinoma (alveolar cell), another great imitator.
A review of 41 cases.
Chest., 1972, 61, 622-628
- 132 — Mc COY Herbert J.
Alveolar cell carcinoma of the lung.
Ann. Int. Med., 34, pp. 968-982, 1951
- 133 — Mc FADYEAN
Jaagziekte.
J. Comp. Path. and Ther., 51, p. 78, 1938
- 134 — Mc NAMARA J.J., KINGSLEY W.B., PAULSON D.L., ARNDT J.H.,
SALINAS-IZAQUIRRE S.F. and URSCHER H.C. Jr.
Alveolar cell (bronchiolar) carcinoma of the lung.
J. Thorac. Cardio. Surg., 57, 648-656, 1969
- 135 — MAGNUS H.A.
The experimental Production of Malignant Papillomata of the Lung in Mice with
1, 2, 5, 6 Dibenzanthracene.
- 136 — MEARS T.W., and KIRKLIN J.W.
The fate of patients with alveolar cell tumor of the lungs.
J. Thorac. Cardio. Surg., 1969, 57, 648-656
- 137 — MOOSAVI H., SMITH P. and HEATH D.
The FEYRTER cell in hypoxia.
Thorax, 28, 729, 1973
- 138 — MOSTOFI F.K. and LARSEN C.D.
The histopathogenesis of Pulmonary Tumors Induced in strain a mice by Urethane.
J. Natl. Cancer Inst., 11, 1187-1221, 1951

- 139 – MOURIQUAND J., BRUN J., PISON H., KOFMAN J.
L'investigation cytologique au cours des cancers broncho-pulmonaires primitifs.
Poumon, 1969, 25-2, 83
- 140 – MOYER John H.
Pulmonary alveolar adenomatosis report of a case.
Am. Rev. Tub. 61, pp. 131-137, 1950
- 141 – MOYER J.H. and ACKERMAN A.J.
Bronchogenic carcinoma as a differential diagnostic problem in pulmonary disease.
Am. Rev. Tub. 63, pp. 399-416, 1951
- 142 – MUNNELL E.R., LAWSON R.C. and KELLER D.F.
Solitary bronchiolar (alveolar cell) carcinoma of the lung.
J. Thor. Cardio. Surg., 1966, 52, 261
- 143 – NASH G., LANGLINAIS P. and GREENAWALD K.
Alveolar cell carcinoma : does it exist ?
Cancer 29 (2) 322-362, 1972
- 144 – NETTLESHIP A., HENSHAW P.S., and MEYER H.L.
Induction of Pulmonary Tumors in Mice with ethyl-carbamate (Urethane)
J. Natl. Cancer Inst., 4, 309-319, 1943-1944
- 145 – NIBBET D.I., MACKAY J.M.K., SMITH W. and GRAY E.W.
Ultrastructure of sheep pulmonary adenomatosis (Jaagziekte).
J. Path., 103, 157-162, 1971
- 146 – NIDEN A.H.
Bronchiolar and large alveolar cell in pulmonary phospholipid metabolism.
Science, 158, 1323, 1967
- 147 – NORRIS R.F.
Pulmonary Adenomatosis resembling Zaagsiekte in Guinea pig.
Arch. Path., 43, 53-58, 1947
- 148 – OBIDISCH R.G., MAYER H.
Electron Microscopy in cancer of the lung.
Cancer, 1967, 21, 945-970
- 149 – OKADA Y.
Histological and electron microscopic observations on the adenomatous hyperplasia of the alveolar epithelial cells in the human lung.
Acta. Tuberc. Jap., 1966, 16, 10-18

150 – ORR J.W.

The induction of pulmonary adenomata in mice by urethane.
The histology and histogenesis of pulmonary adenomata of mice.
Brit. J. Cancer, 1, 311-322, 1947

151 – OSSERMAN K.E., NEUHOF H.

Mucocellular papillary adenocarcinoma of the lung, and lobectomy.
J. Thorac. Surg., 15, 272-278, 1946
19, 875-876, 1950

152 – OUDET P., ROEGEL E., BOHNER C. et DELAGE J.

Les cancers alvéolaires primitifs du poumon.
J. Fr. Méd. et Chir. Thorac., 1963, 17, 759-792

153 – OVERHOLT R., SCHMIDT I.C.

Silent phase of cancer of lung.
JAMA, 141, pp. 817-821, 1949

154 – OVERHOLT R.H., MEISSNER W.A., DELMONICO J.E. Jr.

Favourable bronchiolar carcinoma.
Dis. Chest., 1955, 27, 403

155 – PAUL L.W. and RITCHIE G.

Pulmonary adenomatosis.
Radiology, 47, 334-343, 1946

156 – PAUL L.W., and JUHL J.H.

Pulmonary adenomatosis : further Roentgen Observations
Radiology, 55, 681-691, 1950

157 – PERNOD J., SORS C. et BOUSQUET C.

Sclérodermie et cancer du poumon de type dit "alvéolaire".
Presse Méd., 1962, 70, 1265

158 – PETERSON E.W. and HOUGHTON J.D.

Pulmonary adenomatosis.
New England J. Med., 244, pp. 429-433, 1951

159 – PIRCHAN A. and SIKL H.

Cancer of the lung in the Miners of Jackymov (Joachimstahl).
Am. J. Cancer, 16, 681-722, 1932

160 – POTT W.L., and DAVIDSON H.B.

Bronchiogenic neoplasm masquerading as alveolar cell carcinoma.
J.T.S. 21, pp. 402-419, 1951

- 161 – PRIVETT O.S., and NUTTER L.J.
Determination of the structure of Lecithin via the formation of Acetylated I, 2, Diglycerides.
Lipids, 2, pp. 149-154, 1967
- 162 – QUINLAN J.J., SCHAFFNER V.D. and HILTZ J.E.
Bronchiolar carcinoma.
Canad., Med. Ass. J., 1966, 94, 121
- 163 – RASK-NIELSON R.
Types of tumors in the lungs of strain street Mice following direct application of large doses of four different carcinogenic hydrocarbons.
Brit. J. Cancer, 4, 117-23, 1950
- 164 – RICHARDS R.L. and MILNE J.A.
Cancer of the lung in progressive systemic sclerosis.
Thorax (London), 1958, 13, 238-245
- 165 – RICHARDSON G.O.
Adenomatosis of the human lung.
J. Path. and Bact. 51, 297-298, 1940
- 166 – RIFFAT G.
Prolifération épithéliale intra-alvéolaire de type bronchique.
Adénomatose et soi-disant cancer alvéolaire.
Thèse Méd. Lyon, 1952, Mazel et Polge 83 p.
- 167 – ROSEMOND G.P., BOUCOT K.R., and AEGERTER E.
Solitary pulmonary adenoma (Focal Pulmonary Adenomatosis).
A three year Follow-up after resection.
J. Thorac. Surg., 22, 99-103, 1951
- 168 – ROSENBLATT M.B.
Primary and Metastatic Bronchiolo-alveolar Carcinoma.
Dis. Chest., 52, 147, 1967
- 169 – ROSS I.S.
Pulmonary Epithelium and proliferative Reactions in the Lungs.
Arch. Path., 27, 478-496, 1939
- 170 – ROSSMAN P., VORTEL V.
Pulmonary metastases imitating alveolar cell carcinoma.
J. Path. Bact., 1961, 81, 313-321
- 171 – ROTEM C.E.
Alveolar cell carcinoma of the lung.
Brit. J. Clin. Pract., 18, 569-580, 1964

172 – SANTY P., BERARD M., GALY P., LARBRE et BETHENOD

L'exérèse des tumeurs métastatiques pulmonaires à type de masse périphérique isolée.
Le Poumon, 4, pp. 283-297, 1952

173 – SAUMON G.

Les carcinomes bronchiolo-alvéolaires du poumon.
A propos de 7 observations.
Thèse Méd. Paris, 1971, dactylographiée.

174 – SCADDING J.G.

Chronic diffuse interstitial fibrosis of the lungs.
Brit. Med. J., 1960, 1, 443

175 – SCHULTZ H.

Some new observations on the submicroscopic pathology of the lung.
(pulmonary adenomatosis)
Lab. Invest., 1963, 12, 616-619

176 – SCHWEISGUTH O.

Epithéliomatose respiratoire diffuse.
Thèse Méd. Paris, 1946, Foulon, 106 p.

177 – SEATON V.A.

Pulmonary adenomatosis in cattle produced by nitrogen dioxide poisoning.
North. Am. Vet., 1957, 38, 109

178 – SEIGNON B.

Sclérodermie et cancer alvéolaire du poumon.
Sem. Hôp. Paris, 1972, 48, 903-911

179 – SHERWIN R.P., LAFORET E.G.

The enigma of bronchiolar carcinoma.
Histopathologic clues in 53 cases.
Dis. Chest., 1963, 43, 504-512

180 – SHIPMAN SIDNEY J., STEPHENS H.B., BINKLEY F.M.

Pulmonary alveolar adnomatosis.
Am. Rev. Tub. 60, pp. 788-793, 1949

181 – SIMON M.A.

Hemartomas of the lung and so called Pulmonary Adenomatosis.
Am. J.M. Sc., 216, 333-342, 1948

182 – SIMS J.C.

Multiple bilateral Pulmonary Adenomatosis in Man.
Arch. Int. Med., 71, 403-409, 1903

- 183 – **SKORPIL F.**
Beitrage zur Pathologie und Histologie des Alveolar epithelkrebs.
Frankfurt Z. Path., 1941, 55, 347
- 184 – **SMITH R., KNUDTSON K.P., and WATSON W.L.**
Terminal bronchiolar or "Alveolar cell" Cancer of the lung.
A report of twenty cases.
Cancer 3, 972-989, 1949
- 185 – **SMITH P., HEATH D. and HASLETON P.S.**
Electron microscopy of chlorphentermine lung.
Thorax, 28, 559, 1973
- 186 – **SNIDER G.L.**
Bronchogenic carcinoma and pulmonary tuberculosis.
Dis. Chest., 1969, 55, 181-183
- 187 – **SNYDER F.**
Ether-Linked Lipids and fatty alcohol precursors in Neoplasms.
In : F. Snyder (Ed.) Ether Lipids : Chemistry and Biology, pp. 273-295
New York : Academic Press Inc. 1972
- 188 – **SNYDER C., MALONE B., NETTESHEIM P. and al.**
Urethane-induced pulmonary adenoma as a tool for the study of surfactant biosynthesis.
Cancer Research, 33, 2437-2443, 1973
- 189 – **SOMMERS S.C., Mc NARY W.F., FRIEDEL G.H., and BUCKINGHAM S.**
Cytology and histochemistry of a transplantable bronchiolar carcinoma.
Am. J. Path. 46, 42 a, 1965 (abstr.)
- 190 – **SORS C., CHOMETTE G., LANCELIN B., BRONCHERIOU C., KIGER J.P.
et AURIOL M.**
Les carcinomes bronchiolo-alvéolaires primitifs.
Etude anatomo-clinique à propos de 7 cas.
Ann. Méd. Int., 1970, 121, 163
- 191 – **SPAIN D.M.**
Association of terminal bronchiolar carcinoma with chronic interstitial inflammation
and fibrosis of the lung.
Am. Rev. Tuberc., 1957, 76, 559
- 192 – **SPENCER H., RAEBURN C.**
Pulmonary (bronchiolar) adenomatosis.
J. Path. Bact., 71, 145-154, 1956

193 — STEPHENS H.B. and SHIPMAN S.J.

Pulmonary alveolar adenomatosis ; cancerous pulmonary adenomatosis ;
alveolar cell carcinoma of the lung, Jaagziekte ?
J. Thor. Surg., 19, 589-599, 1950

194 — STEWART H.L., GRADY H., and ANDERVONT H.B.

Development of Sarcoma at Site of serial Transplantation of pulmonary Tumors
in Inbred Mice.
J. Natl. Cancer Inst., 7, 207-25, 1946-1947

195 — STOEBNER M.P.

Le cancer dit alvéolaire du poumon. Considérations autopsiques.
J. Franç. Méd. Chir. Thor., 1963, 17, 793-798

196 — STOREY C.F., KNUDSON K P. and LAWRENCE B.J.

Bronchiolar (alveolar cell) carcinoma of the lung.
J. Thor. Surg., 1953, 26, 331-339

197 — STOREY C.F.

Bronchiolar Carcinoma.
Am. J. Surg., 89, 515, 1955

198 — STRANCE J.G.

Pulmonary Adenomatosis and its relationship to the problem of malignant Tumors
of the Lung.
Am. Surgeon, 18, 655, 1952

199 — SVOBODA D.J.

Ultrastructure of pulmonary adenomas in Mice.
Cancer Research, 22, 1197-1207, 1962

200 — SWAN L.L.

Pulmonary Adenomatosis of Man. A review of the literature and report of nine cases.
Arch. Path., 47, 517-544, 1949

201 — SWEENEY H.C.

So-called alveolar Cell carcinoma of the lung.
Arch. Path., 19, 203-207, 1935

202 — TAFT E.B. and NICKERSON D.A.

Pulmonary mucous epithelial hyperplasia pulm. adenomatosis.
Report of 2 cases.
Am. J. Path., 20, pp. 395-411. 1944

203 — TAUCHI H.

On the pathology of primary cancer of the lung.
On the mechanism of formation of intrapulmonary metastasis and on the so-called
"alveolar-cell tumor"
Nayoga Med. J., 1955, 3, 25

- 204 – THIBAULT P.
Deux remarquables formes de cancer bronchiolaire.
Press. Méd., 1971, 79, 228-2229
- 205 – TILLET R.B., and HIRSCH E.F.
So-called pulmonary adenomatosis of the lung.
Illinois M.J., 101, 53, 1952
- 206 – TURIAF J., MARLAND P. et SORS G.
Carcinome alvéolaire du poumon radiologiquement muet.
J. Franç. Med. Chir. Thor., 1957, 11, 2, 115
- 207 – VECHE P.
Le cancer alvéolaire (adénomatose pulmonaire).
Thèse Med. Nancy, 1966, dactylographiée, 152 p.
- 208 – VEREYKEN J.M. MONTFOORT A. and VAN GOLDE L.M.G.
Some studies on the biosynthesis of the molecular species of phosphatidylcholine from rat lung and phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine from rat liver.
Biochim. Biophys. Acta, 260, 70-81, 1972
- 209 – WAREMBOURG H., VOISIN C.
Carcinomatose méningée révélatrice d'un cancer alvéolaire du poumon.
Lille Méd., 1964, 9, 155-159
- 210 – WATSON W.L. and SCHOTTENFELD D.
Survival cancer of the bronchus and lung (1949 - 1962)
Comparaison of Men and Women patients.
Dis. of the Chest., 1968, 53, 65
- 211 – WATSON W.L. and SMITH R.R.
Terminal bronchiolar or alveolar cell cancer of the lung.
JAMA, 147, pp. 7-13, 1951
- 212 – WATSON W.L. and FARPOUR A.
Terminal bronchiolar or "alveolar cell" cancer of the lung : 265 cases.
Cancer, 19, 776-780 , 1966
- 213 – WEIR A.B. Jr.
Pulmonary adenomatosis. Clinical review and report of three cases.
Arch. Int. Med., 85, pp. 806-818, 1950
- 214 – WELLINGTON J.L., LYNN R.B.
Bronchiolar Carcinoma of the Lung.
Canad. Med. Ass. J., 1962, 87, 755-761

- 215 – WINTERNITZ M.C., SMITH G.H. and Mc NAMARA F.D.
Epithelial proliferation following intrabronchial insufflation of acid.
J. Exper. Med., 32, 205-217, 1920
- 216 – WHITE J.N., MADDING G.F., and HERSCHBERGER L.R.
Alveolar cell tumor of lung.
Dis. Chest. 21, 655-662, 1952
- 217 – WOOD D.A., and PIERSON P.H.
Pulmonary alveolar adenomatosis in Man.
Is this the same Disease as Jaagziekte in sheep.
Am. Rev. Tuberc., 51, 205-243, 1945
- 218 – WOOD E.H.
Unusual case Carcinoma of both lungs associated with Lipoid Pneumonia.
Radiology, 40, 193-195, 1943
- 219 – WOOLNER L.B., and Mc DONALD J.R.
Diagnosis of carcinoma of the lung ; the value of cytologic study of sputum
and bronchiol secretions.
JAMA, 139, p. 497, 1947
- 220 – WOYKE S., DONAGALA W. and OLSGWSKI W.
Alveolar cell carcinoma of the lung : an ultrastructural study of the cancer cells detected in
the pleural fluid.
Acta Cytologica, 16, 63-69, 1972
- 221 – YOUNG S.L., TIERNEY D.F.
Dipalmitoyl lecithin secretion and metabolism by the rat lung.
Am. J. Physiol., 222, 1539-1544, 1972
- 222 – ZATUCHNI J., CAMPBELL W.N. and ZARAFONETIS C.J.P.
Pulmonary fibrosis and terminal alveolar cell carcinoma in scleroderma.
Cancer, 1953, 6, 1147-1158
- 223 – ZHEUTLIN N., LASSER E.C.
Bronchographic abnormalities in alveolar cell carcinoma of the lung.
A new diagnostic sign.
Dis. Chest., 1954, 25, 542-549



TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I	
Etude clinique et anatomique d'un cancer bronchiolo- alvéolaire à forme lobaire massive avec hyper-sécrétion de surfactant	3
CHAPITRE II	
Etude comparative de l'évolution et des formes anatomo- cliniques de douze cas de cancers bronchiolo-alvéolaires traités par exérèse chirurgicale	9
<i>1) Formes à foyer rond homogène plus ou moins périphérique mais de taille variable</i>	<i>9</i>
<i>2) Formes d'apparence initiale complexe ou mal définie et ne se présentant pas comme un foyer rond</i>	<i>30</i>
CHAPITRE III	
Essai d'appréciation histologique de la nature, de l'origine et du comportement des revêtements alvéolaires malins . . .	46
CHAPITRE IV	
Essai d'appréciation clinique du pronostic et justification des indications opératoires	69
CONCLUSIONS	71
BIBLIOGRAPHIE	73

